

Aus dem Institut für Humangenetik
der Philipps-Universität in Marburg
Direktor: Professor Dr. G. G. Wendt

BEWEGUNGSVERHALTEN UND MAO-AKTIVITÄT
UNTER EINWIRKUNG VON CHLORPROMAZIN,
L-2, 4-DIAMINO BUTTERSÄURE, THIOSEMICARBAZID
UND KCL IM RATTEN-VERSUCH

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der

Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von —

BRIGITTE STALB

aus Gemünden-Gräfen

Marburg 1977

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus dem Institut für Humangenetik
der Philipps-Universität in Marburg
Direktor: Professor Dr. G. G. Wendt

BEWEGUNGSVERHALTEN UND MAO-AKTIVITÄT
UNTER EINWIRKUNG VON CHLORPROMAZIN,
L-2, 4-DIAMINO BUTTERSÄURE, THIOSEMICARBAZID
UND KCL IM RATTEN-VERSUCH

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der

Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

BRIGITTE STALB

aus Gemünden-Grüsen

Marburg 1977

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin

der Universität Marburg am: 23.9.1977

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. Fr. Neurath

Referent: Prof. Dr. H. Oepen

Correferent: Prof. Dr. Netter

MEINEN ELTE

MEINEN ELTERN



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSVERZEICHNIS

I	EINLEITUNG	Seite 1
	Abkürzungen	3
II	<u>MATERIAL und METHODE</u>	4
	<u>A Material</u>	4
	1. <u>Versuchstiere</u>	4
	2. <u>Reagenzien</u>	4
	3. <u>Injektionslösungen</u>	4
	<u>B Methode</u>	5
	1. <u>Allgemeines</u>	5
	2. <u>Versuchsdurchführung</u>	5
	2.1. Organgewinnung	5
	2.2. Herstellung des Homogenates	5
	2.3. Bestimmung der MAO-Aktivität	6
	3. <u>Vorbehandlung der Tiere</u>	6
	3.1. Versuchszeit	6
	3.2. Injektionen	7
	3.3. Herstellung der Injektionslösungen	7
	4. <u>Auswertung der Versuche und graphische Darstellung</u>	7
	5. <u>Kontrolle des Bewegungsverhaltens</u>	8
	5.1. Beobachtungen nach Chlorpromazin und KCl-Gaben	8
	5.2. Messung der Bewegungsaktivität	9
	5.3. Filmaufnahmen nach L-2,4-Diaminobuttersäure- und Thiosemicarbazid-Gaben	10
III	<u>ERGEBNISSE</u>	11
	1. <u>Biochemischer Teil</u>	11
	1.1. Vorversuche	11
	1.1.1. In vitro Versuche mit Schweinehirn und Chlorpromazin-HCl	11

1.1.2.	In vivo Vorversuche mit älteren Tieren	Seite 11
1.2.	Hauptversuche	15
1.2.1.	Kontrolltiere	15
1.2.2.	Versuche mit Chlorpromazin in 1 ml 0,9 % NaCl gelöst	17
1.2.3.	Versuche mit plasmaisotoner KCl-Lösung	21
1.2.3.1.	Versuche mit Chlorpromazin in 1 ml plasma-isotoner KCl-Lösung gelöst	23
1.2.4.	Versuche mit L-2,4-Diaminobuttersäure	25
<u>2. Beobachtung des Bewegungsverhaltens und der Bewegungsaktivität von Ratten</u>		32
2.1.	Messung der Bewegungsaktivität von Kontrolltieren	32
2.2.	Bewegungsverhalten von Ratten nach Gabe von 1 ml plasmaisotoner KCl-Lösung	34
2.3.	Beobachtung des Bewegungsverhaltens nach Gabe von Chlorpromazin	35
2.3.1.	Messung der Bewegungsaktivität nach Chlorpromazin	39
2.4.	Beobachtung des Bewegungsverhaltens nach Gabe von L-2,4-Diaminobuttersäure	41
2.4.1.	Untersuchung des Bewegungsverhaltens anhand von Filmmaterial	43
2.4.2.	Beobachtung des Bewegungsverhaltens nach Gabe von L-2,4-Diaminobuttersäure und Chlorpromazin	54
2.4.3.	Messung der Bewegungsaktivität nach L-2,4-Diaminobuttersäure	54
2.5.	Beobachtung des Bewegungsverhaltens nach Gabe von Thiosemicarbazid	58
IV	<u>DISKUSSION</u>	60
	<u>1. Material und Methode</u>	60
1.1.	Material	60
1.2.	Methode	60
1.2.1.	Biochemische Analysen	60
1.2.2.	Bewegungsanalysen	61

V	<u>ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE</u>	74
VI	<u>LITERATUR</u>	78
VII	<u>BILDANHANG</u>	88

I EINLEITUNG

In den Stammganglien, vor allem im nucleus caudatus und putamen (Striatum), sind die Neurotransmitter Dopamin, Acetylcholin und Gammaaminobuttersäure in hohen Konzentrationen vorhanden (OKADA (55), PERRY (59) et al.).

M. Parkinson und Chorea Huntington sind unter anderem durch spezifische anatomische und neurochemische Veränderungen der Stammganglien gekennzeichnet (POECK (62), BRUYN (11), McMENEMY (49), KLAVANS (42) et al.).

Die bei diesen Erkrankungen auftretenden extrapyramidalen Bewegungsstörungen wurden zunächst als Ausdruck eines Ungleichgewichts zwischen cholinergen und dopaminergen Mechanismen gedeutet. Grob verallgemeinert wurde formuliert: Ein relativer Defekt im cholinergen System führt zum hypoton-hyperkinetischen Syndrom der Chorea Huntington - ein relativer Defekt im dopaminergen System zum hyperton-akinetischen Syndrom des M. Parkinson (McGEER (48)).

Neuere Untersuchungen ergaben, daß auch Gammaaminobuttersäure ein für das funktionelle Gleichgewicht der Neurotransmitter wesentlicher Faktor ist (KAR (38), McKENZIE (50), BAK (6)).

Die vorliegende Arbeit hatte nun zwei Ziele: Zunächst wollten wir versuchen, durch Applikation von Substanzen, die das funktionelle Gleichgewicht der Neurotransmitter beeinflussen, charakteristische Änderungen des Bewegungsverhaltens hervorzurufen, zu beobachten und zu beschreiben. Außerdem sollte untersucht werden, ob die von uns zu diesem Zweck ausgewählten Substanzen die Aktivität der Monoaminoxidase beeinflussen.

Dabei ist von Bedeutung, daß wichtige Neurotransmitter ja Monoamine sind und die Aktivität der MAO ein wesentlicher Faktor im Stoffwechsel dieser Transmitter ist. Änderungen der Aktivität dieses Enzyms könnten wichtige Hinweise auf Störungen des Rezeptorengleichgewichts geben.

Da außer dem Zentralnervensystem auch andere Organe durch die

gewählten Substanzen beeinflusst werden könnten, untersuchten wir die MAO-Aktivität außer im Gehirn auch in Lunge, Herz, Leber, Nieren, Milz und Hoden der Ratte.

Chlorpromazin bewirkt als Dopaminrezeptorenblocker sowohl Änderungen des Bewegungsverhaltens in Form eines akinetischen Überdosierungssyndroms als auch bei und nach langdauernder Applikation hyperkinetische "choreiforme" Bewegungsstörungen.

L-2,4-Diaminobuttersäure beeinflusst nach Untersuchungen von SHUTER ⁽⁶⁸⁾ u.a. den Gammaaminobuttersäure-Spiegel des Gehirns und bewirkt damit eine Störung des funktionellen Gleichgewichts der Neurotransmitter im extrapyramidalen System. Interessant erschien auch, ob eine Diaminosäure die Aktivität der Monoaminoxidase beeinflusst.

Von SEILER ⁽⁶⁷⁾ sind Krämpfe an Ratten nach Gabe von Thiosemicarbazid beschrieben worden. Diese Substanz führt im Gegensatz zu L-2,4-Diaminobuttersäure zu einer Erniedrigung des Gammaaminobuttersäure-Spiegels im Gehirn.

Unser Versuch mit Thiosemicarbazid sollte zeigen, ob Krämpfe (die Bewegungsstörungen), die durch diese Substanz ausgelöst werden, identisch mit oder verschieden von den Bewegungsstörungen nach L-2,4-Diaminobuttersäure sind.

Durch extrazelluläre Applikation von KCL-Lösung sollte geprüft werden, ob die dadurch hervorgerufene Änderung der Membranpermeabilität den Stoffwechsel der Monoamine beeinflusst und ob Änderungen des Verhaltens der Tiere zu beobachten sind.

Nachstehend wird über entsprechende orientierende Untersuchungen berichtet und eine Zuordnung der erhobenen Befunde zu Mitteilungen der einschlägigen Literatur versucht.

Abkürzungen

Anzahl der Tiere	= n
Abbildung	= Abb.
Chlorpromazin	= CPZ
L-2,4-Diaminobuttersäure	= L-DABA
Extinktion	= E
Gammaaminobuttersäure	= GABA
Impulse	= I
Intraperitoneal	= i.p.
Kaliumchlorid	= KCl
Kontrollwert	= K
Körpergewicht	= KG
Millimol	= mMol
Monoaminoxidase	= MAO
Natriumchlorid	= NaCl
Natriumhydroxyd	= NaOH
Perchlorsäure	= PCA
Stunden	= Std.
Tabelle	= Tab.
Versuch	= V
Versuchsdauer	= VD

II MATERIAL UND METHODE

A Material

1. Versuchstiere

Die Versuche wurden an Ratten des Stammes Wistar AF/Han (bezogen durch das Zentralinstitut für Versuchstierzucht Hannover) durchgeführt. Wir verwendeten männliche Tiere; Durchschnittsgewicht 250-300 g.

Die Tiere wurden bei inkonstanter Raumtemperatur im Tierstall gehalten. Die Ernährung bestand aus der Standarddiät Altromin R (Hersteller: Altrogge GmbH Lippe) und Wasser ad libitum.

2. Reagenzien

0,25 m Rohrzucker-Lösung

Natrium-Phosphatpuffer nach Sörensen (pH-7,8)

Semicarbazidhydrochlorid (50 μ Mol/ml) pH-7,8

Tyramin 6 μ Mol/ml

0,6 n Perchlorsäure

Die Lösungen wurden bei 4° C im Kühlschrank aufbewahrt.

3. Injektionslösungen

0,9 % NaCl

1,14 % KCL (+)

Chlorpromazin-HCL (Firma Bayer, Leverkusen)

L-2,4-Diaminobuttersäure (Firma Serva, Feinbiochemica, Heidelberg)

Thiosemicarbazid (Firma Merck, Darmstadt).

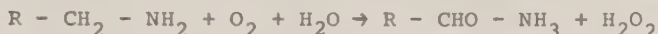
- (+) Die Plasmatisotomie der KCL-Lösung wurde im Osmolaritätslabor der Med.-Klinik Marburg eingestellt.

B Methode

1. Allgemeines

Die Bestimmung der MAO-Aktivität wurde nach der von POPOV (63) angegebenen und durch SCHNEIDER (65), SCHRÖDER (66) und andere Mitarbeiter unseres Labors überprüften Methode durchgeführt.

Prinzip: Die MAO katalysiert die oxydative Desaminierung von Monoaminen nach folgender Reaktionsgleichung:



Als Amins substrat verwendeten wir Tyramin.

Der nach obiger Reaktion gebildete instabile Aldehyd bildet mit Semicarbazid einen stabilen Aldehydsemicarbazonkomplex, der mit Hilfe eines Photospektrometers im UV-Bereich bei 235 nm gemessen wurde.

Der Extinktionswert ist ein direktes Maß für die Aktivität der Monoaminoxidase.

2. Versuchsdurchführung

2.1. Organgewinnung

Die Ratten wurden, um vom Tagesrhythmus abhängige MAO-Aktivitätsschwankungen auszuschalten, jeweils um 16⁰⁰ Uhr nachmittags getötet. Die Dekapitation erfolgte in Äthernarkose. Vorher wurden die Tiere gewogen. Sofort nach der Dekapitation entnahmen wir folgende Organe: Gehirn

Lunge

Herz

Leber

Nieren

Milz

Hoden

2.2. Herstellung des Homogenates

Die auf Fließpapier entbluteten Organe wurden gewogen und mit der Schere grob zerkleinert. (Von der Gesamtleber verwendeten wir nur 2 g zur Herstellung des Homogenates). Durch Zugabe von kal-

ter Rohrzucker-Lösung (0,25 m) im Verhältnis 1 : 3 und Homogenisieren im Glashomogenisator mit Glas - oder Teflonstempel (nach POTTER - ELVEHJEM) wurden die Homogenate hergestellt.

2.3. Bestimmung der MAO-Aktivität

Nach Gewinnung des Homogenates wurden je 0,2 ml in vorbereitete Zentrifugenröhrchen aus Polypropylen pipettiert. Die Zentrifugenröhrchen waren vorher mit je 2,8 ml des Inkubationsmediums beschickt worden. Das Inkubationsmedium, das mit einer automatischen Pipette eingegeben wurde, bestand aus:

1,5 ml Natriumphosphatpuffer pH : 7,8
0,5 ml Tyraminlösung
0,5 ml Semicarbazidhydrochlorid pH : 7,8
0,3 ml Aqua - dest.

In der Regel wurden pro Organ ein Leerwert und fünf Meßwerte mit dem Homogenat beschickt. Im Leerwert wurde die Reaktion durch sofortige Zugabe von 1 ml 0,6 n PCA gestoppt. Die Proben wurden im Wasserbad bei 37°C inkubiert. Nach 20-minütiger Inkubation ⁽⁺⁾ wurde auch die Enzymreaktion in den Meßwerten durch Zugabe von 1 ml 0,6 n PCA unterbrochen. Die Röhrchen wurden verschlossen und bei 100.000xg/min 20 Minuten zentrifugiert. Die Extinktion der Überstände wurde bei 235 nm und 1 cm Schichtdicke bestimmt.

3. Vorbehandlung der Tiere

3.1. Versuchszeit

Bei den Versuchen handelt es sich, von einem chronischen Versuch (Vorversuch) abgesehen, um akute Versuche; die Tiere wurden bei einmaliger Medikation nach Ablauf einer, in den verschiedenen Versuchsgruppen unterschiedlichen, Versuchsdauer (VD) dekapitiert.

(+) Nach Untersuchungen von SCHNEIDER ⁽⁶⁵⁾ besteht zwischen Substratumsatz und Zeit innerhalb der ersten 30 Minuten der Inkubation eine Linearität.

3.2. Injektionen

Die Injektionen erfolgten intraperitoneal und möglichst immer zur gleichen Tageszeit.

3.3. Herstellung der Injektionslösungen

Die Injektionslösungen wurden vor jeder Injektion frisch zubereitet. Als Lösungsmittel verwendeten wir je Probe 1 ml 0,9 % NaCl.

Die stark saure L-DABA wurde, um peritonitische Reizerscheinungen zu vermeiden, mit 10 % NaOH auf pH = 7 eingestellt.

Für Chlorpromazin-HCl wurde die Dosis auf CPZ-Base umgerechnet.

Dosisangaben beziehen sich auf m Mol/kg KG.

4. Auswertung der Versuche und graphische Darstellung

Die Bestimmung der MAO-Aktivität wurde in den angegebenen sieben Organen der Ratte durchgeführt.

In zwei Ansätzen wurden in 20-minütigem Abstand je fünf Enzymbestimmungen pro Leerwert und Organ erhalten. Aus diesen 10 Werten errechneten wir Mittelwert und Standardabweichung für das betreffende Organ des Einzeltieres. Die angegebenen Mittelwerte und Standardabweichungen der Versuchsgruppen errechneten wir aus der Summe aller Werte, die wir bei gleichen Versuchsbedingungen für das betreffende Organ fanden.

Die so errechneten Mittelwerte und Standardabweichungen wurden den Abbildungen und Tabellen zugrundegelegt. (Sind die Mittelwerte von Einzeltieren dargestellt, wurde ausdrücklich darauf hingewiesen).

Bei den graphischen Darstellungen wurde als Ordinate die Extinktion E bei 235 nm (als Maß für die MAO-Aktivität) aufgetragen.

Als Abszisse wurden Organ und Versuchsgruppe angegeben.

Für die graphische und tabellarische Erfassung der Leberwerte berücksichtigten wir nur Mittelwerte und Standardabweichungen des 1. Ansatzes, da wir im 2. Ansatz häufig höhere Werte fanden.

Bei der Auswertung der Versuche wurden die gefundenen Mittelwerte (Extinktionswerte E bei 235 nm) der Kontrolltiere = 100 % gesetzt.

Die angegebenen Abweichungen in % sind, wenn nicht anders angegeben, auf diese Mittelwerte bezogen. Die Standardabweichungen für die einzelnen Organe wurden in der gleichen Weise in % umgerechnet.

Signifikanzprüfungen nach dem U-Test von MANN und WHITNEY (+) mit einer Signifikanzgrenze von 5 % wurden nur in den Fällen durchgeführt, in denen die Mittelwerte der Einzeltiere in den Versuchsgruppen deutliche Abweichungen vom Mittelwert der Kontrolltiere zeigten.

5. Kontrolle des Bewegungsverhaltens

Alle Ratten wurden nach der Injektion von Chlorpromazin, isotoner KCl-Lösung, L-2,4-Diaminobuttersäure und Thiosemicarbazid genau beobachtet.

Bewegungseffekte nach L-2,4-Diaminobuttersäure, Chlorpromazin und Thiosemicarbazid wurden außerdem durch Registrierung motorischer Impulse mit Hilfe eines Aktivitäts-Meßgerätes bzw. anhand von Filmaufnahmen untersucht.

5.1. Beobachtungen nach Chlorpromazin und KCl-Gaben

Die Beobachtung der Tiere begann sofort nach der Injektion von Chlorpromazin oder KCl-Lösung.

Mit Hilfe eines selbstentworfenen Schemas wurde das Verhalten der Tiere und die Änderung des Verhaltens während der Beobachtungsdauer erfaßt.

Dabei beurteilten wir im wesentlichen die Körperhaltung, die Art der Bewegungen, reflexartiges Verhalten, den Grad der Se-

(+) Nach: Biomathematische Übungen 6, Institut für medizinisch-biologische Statistik und Dokumentation der Philipps-Univ. Marburg (masch.-schr. Fotokopie), Marburg/Lahn o.J.

dierung und das Eintreten der Katalepsie. Letzteres wurde nach einer von COURVOISIER ⁽²⁰⁾ angegebenen Methode geprüft, wobei die Vorderfüße abwechselnd auf einen 2-5 cm hohen Holzklotz gelegt wurden. Der Test war positiv, wenn die Ratte die Füße nicht innerhalb von 15 sec. zurückzog, sondern in der ihr aufgezwungenen Stellung verharrete.

Im Kletterversuch wurden die Ratten mit den Vorderfüßen an ein etwa 25 cm hohes Brett gehängt. Waren sie nicht in der Lage sich anzuklammern oder auf das Brett zu klettern, wurde das als Zeichen zumindest starker Sedierung bewertet. Regelmäßig geprüfetes reflexartiges Verhalten betraf Schreckreaktion, Schmerzreaktion und Stellreflex. Die Schreckreaktion wurde durch Schnappen eines Feuerzeugs und die Schmerzreaktion durch Kneifen der Tiere in den Schwanz ausgelöst. Den Stellreflex prüften wir durch Drehen der Tiere auf den Rücken oder auf die Seite. Beobachtungen, die nicht durch das Schema erfaßt werden konnten, wurden gesondert registriert.

5.2. Messung der Bewegungsaktivität

Die Messung der Bewegungsaktivität erfolgte mit einem Activity-Meter der Firma Stoelting-Company/Chicago (USA) bei mittlerer Empfindlichkeit des Geräts.

Mit Hilfe dieses Geräts wurden die Bewegungsimpulse der Tiere gezählt. Die Impulszählung lief in der Regel über 24 Std.. Wir erhielten so die Gesamt-Impulszahl von 24 Std..

Zusätzlich ermittelten wir die Impulse pro Stunde, indem jede Stunde der Zählerstand des Activity-Meters fotografiert wurde. Die Impulsaktivität pro Stunde wurde durch Differenzrechnung ermittelt.

Auf diese Weise bestimmten wir die Frequenz der Bewegungsimpulse

1. von Kontrolltieren
2. von Ratten vor und nach Chlorpromazininjektion
3. von Ratten nach Gabe von L-2,4-Diaminobuttersäure

Bei laufender Impulszählung haben wir einige Tiere zusätzlich beobachtet.

Bei der Auswertung der Bewegungsaktivitätsmessungen wurden die mittleren Bewegungsimpulse der Kontrolltiere innerhalb 24 Std. und innerhalb einer Stunde ermittelt.

Die mittleren Bewegungsimpulse wurden = 100 % gesetzt. Impulsdifferenzen (in %) sind auf die mittlere Bewegungsaktivität der Kontrollen bezogen.

Bei der graphischen Darstellung wurde die ermittelte Impulsaktivität der jeweiligen Zeit entsprechend aufgetragen. Wir erhielten so kontinuierliche Bewegungsaktivitätskurven, die sowohl die Impulsaktivität zu einer bestimmten Zeit angeben, als auch Impulsschwankungen innerhalb der gemessenen 24 Std. sichtbar machen.

5.3. Filmaufnahmen nach L-2,4-Diaminobuttersäure- und Thiosemicarbazid-Gaben

Nach Gabe von L-2,4-Diaminobuttersäure und Thiosemicarbazid beobachteten wir bei einigen Tieren charakteristische krampfartige Änderungen des Bewegungsverhaltens.

Diese krampfartigen Bewegungen haben wir mit einer Super-8-Filmkamera gefilmt.

Die Aufnahmen dokumentieren verschiedene Stadien der nach Gabe von L-2,4-Diaminobuttersäure und Thiosemicarbazid aufgetretenen Krämpfe.

Aus dem gesamten Filmmaterial haben wir drei charakteristische Bewegungsfolgen analysiert. Mit Hilfe eines Filmbild-Betrachters wurden einzelne Bewegungsmomente dieser Bewegungsfolgen direkt vom Film abgezeichnet.

Aus den abgezeichneten Einzelbildern der Momentbewegungen ergaben sich wiederum Bewegungsfolgen, die wir für die Analyse des Bewegungsverhaltens der Tiere verwendeten.

III ERGEBNISSE

1. Biochemischer Teil

1.1. Vorversuche

1.1.1. In vitro Versuche mit Schweinehirn und Chlorpromazin-HCL

Je 2 ml Schweinehirnhomogenat wurde Chlorpromazin-HCL als Reinsubstanz in steigender Konzentration zugesetzt (von 1 mg - 10 mg/2 ml Suspension).

Nach einer einstündigen Vorinkubation wurde die MAO-Aktivitätsbestimmung durchgeführt.

Ergebnis: Wir fanden eine konzentrationsabhängige Hemmung der MAO-Aktivität.

1.1.2. In vivo Vorversuche mit älteren Tieren

Wir untersuchten 9 männliche, etwa ein Jahr alte Ratten vom Stamm Wistar AF/Han.

Das Durchschnittsgewicht der Tiere betrug 350-450 g. Bestimmt wurde die MAO-Aktivität in den angegebenen 7 Organen der Ratte.

Neben der Ermittlung von Kontrollwerten bei älteren Tieren wurde die Wirkung von 0,06 m Mol/kg im 1-Std.-Versuch und nach chronischer Applikation untersucht.

Tab. 1: Gibt einen Überblick über die Ergebnisse und die Versuchsaufteilung.

Tab. 1: Vorversuch: Versuche mit Chlorpromazin und älteren Tieren

Mittelwerte und Standardabweichungen der Extinktionen E bei 235 nm als Maß für die MAO-Aktivitäten in 7 Organen der Ratte unter verschiedenen Versuchsbedingungen.

Gruppe	Medikation ip.	VD (1 Std.)	Anz. der Tiere (n)	Gehirn	Lunge	Herz	Leber	Niere	Milz	Hoden
Kontrolle (K.)	0,9% NaCl	1	4	0,40 ±0,05	0,30 ±0,04	1,40 ±0,32	1,07 ±0,08	0,46 ±0,06	0,16 ±0,05	0,09 ±0,05
1	0,06 m Mol/kg CPZ	KG 1	3	0,36 ±0,08	0,26 ±0,06	1,20 ±0,21	0,99 ±0,13	0,45 ±0,07	0,27 ±0,07	0,13 ±0,02
2	0,06 m Mol/kg CPZ	KG 12-13 Tage	2	0,38 ±0,05	0,24 ±0,05	1,70 ±0,13	0,92 ±0,18	0,39 ±0,06	0,21 ±0,08	0,12 ±0,04

Die Versuchsserie ließ keine eindeutigen Effekte von Chlorpromazin auf die Aktivität der MAO erkennen.

An Herz, Leber und Nieren konnten wir Änderungstendenzen feststellen, die jedoch im U-Test nach MANN und WHITNEY nicht signifikant waren.

An Herzen sahen wir nach 1-stündiger und chronischer Gabe ein unterschiedliches Verhalten der MAO-Aktivität. Im Vergleich zu den Kontrolltieren war nach einstündiger Applikation von 0,06 m Mol/kg KG CPZ die MAO-Aktivität um 14 % erniedrigt, nach chronischer Applikation um 22 % erhöht.

An der Leber zeigte sich sowohl im akuten als auch im chronischen Versuch die Tendenz zur Aktivitätsabnahme. Bei chronischer Applikation war die Tendenz mit 14 % größer als bei akuter mit 7 %.

An der Niere war bei chronischer Dosierung die Tendenz einer Aktivitätsabnahme von 15 % festzustellen.

In Abb. 1 sind die Ergebnisse dieser Versuchsserie graphisch dargestellt.

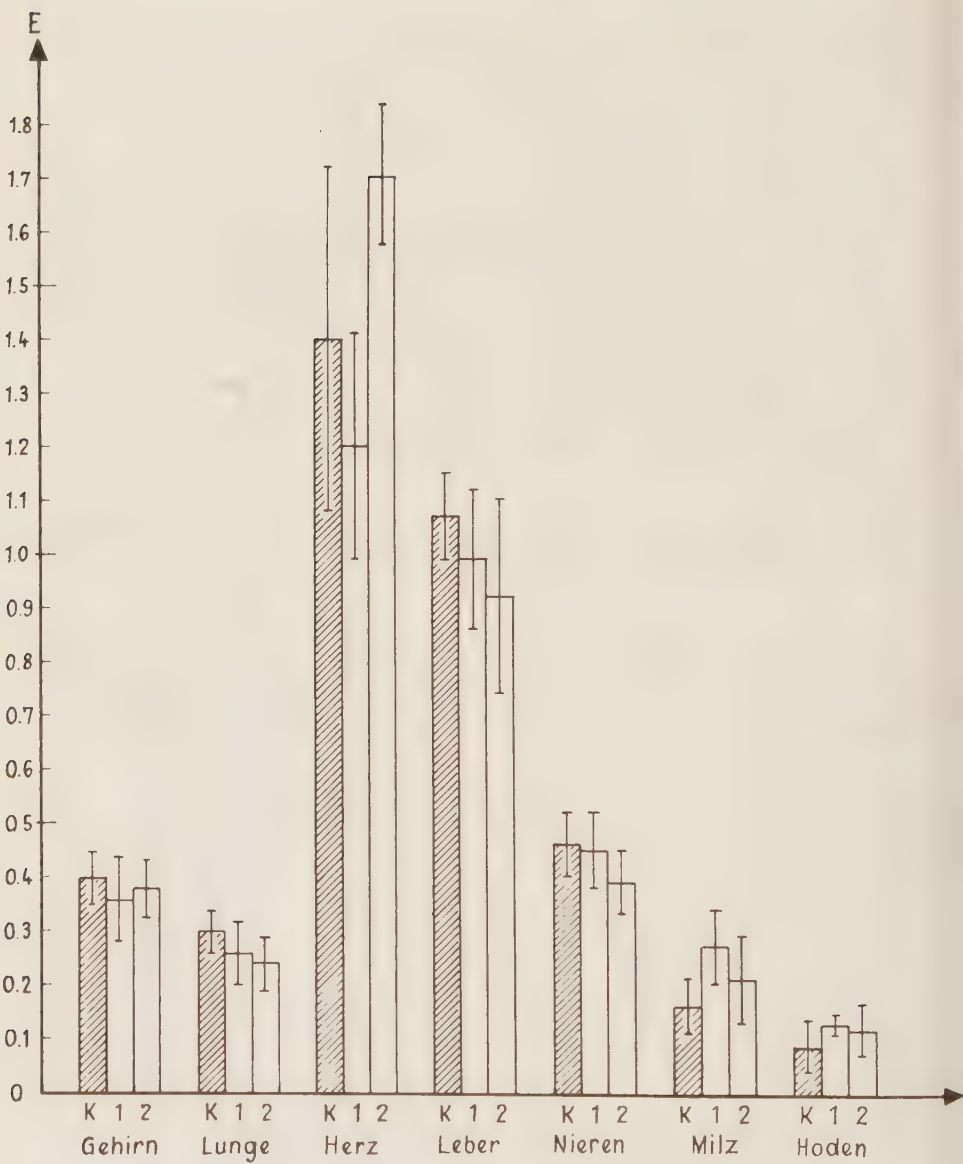


Abb. 1: In vivo Vorversuche mit älteren Tieren

Abb. 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Extinktionen E bei 235 nm als Maß für die MAO-Aktivitäten in 7 Organen der Ratte.

Ordinate: Extinktion E bei 235 nm

Abszisse: Organe und Versuchsgruppe

K = Kontrolltiere (n = 4)

1 = CPZ 0,06 m Mol/kg KG i.p. VD 1 Std. (n = 3)

2 = CPZ 0,06 m Mol/kg KG i.p. chronisch über 12-13 Tage (n = 2)

1.2. Hauptversuche

Bei den folgenden Versuchen verwandten wir 250-300 g schwere Ratten vom Stamm Wistar AF/Han. Wir bestimmten die MAO-Aktivität in den genannten 7 Organen der Ratte. Insgesamt wurden 52 Tiere untersucht.

1.2.1. Kontrolltiere

Die Kontrollwerte wurden aus MAO-Aktivitätsbestimmungen von insgesamt 9 Tieren ermittelt. Vier Tiere davon waren gänzlich unbehandelt. Fünf Tiere bekamen eine Stunde vor der Dekapitation 1 ml 0,9 % NaCl-Lösung i.p.

Wie auch aus Tab. 2 hervorgeht, wird durch 0,9 % NaCl-Lösung die MAO-Aktivität nicht beeinflusst.

Tab. 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der Extinktionen E bei 235 nm als Maß für die MAO-Aktivitäten in 7 Organen der Ratte.

Tab. 2: Kontrollen

Mittelwerte und Standardabweichungen der Extinktionen E bei 235 nm als Maß für die MAO-Aktivitäten in 7 Organen der Ratte (1 + 2 = Kontrollwert)

Versuch	Medikation ip.	VD (1 Std.)	Anz.der Tiere (n)	Gehirn	Lunge	Herz	Leber	Nieren	Milz	Hoden
1	keine	keine	4	0,37 ± 0,04	0,25 ± 0,04	0,81 ± 0,18	0,95 ± 0,12	0,45 ± 0,05	0,09 ± 0,03	0,08 ± 0,04
2	0,9% NaCl	1	5	0,33 ± 0,05	0,22 ± 0,05	0,85 ± 0,14	0,85 ± 0,13	0,49 ± 0,06	0,08 ± 0,04	0,10 ± 0,05
1 + 2 = K			9	0,35 ± 0,02	0,23 ± 0,05	0,83 ± 0,16	0,90 ± 0,14	0,47 ± 0,06	0,09 ± 0,04	0,09 ± 0,05

1.2.2. Versuche mit Chlorpromazin in 1 ml 0,9 % NaCl gelöst

Wir applizierten Ratten Chlorpromazin in den Dosen 0,06 m Mol/kg KG, 0,09 m Mol/kg KG oder 0,16 m Mol/kg KG.

Die Versuchsdauer betrug 1 Std. oder 2 Std. Bei den 2-Std.-

Versuchen wurden die Ratten während der VD außerdem bei

einer höheren Raumtemperatur gehalten.

Tab. 3: Versuchsaufteilung und Ergebnisse der Versuche mit
Chlorpromazin: Lösungsmittel 0,9 % NaCl.

Tab. 3: Versuchsaufteilung und Ergebnisse der Versuche mit Chlorpromazin: Lösungsmittel 0,9 % NaCl

Mittelwerte und Standardabweichungen der Extinktionen E bei 235 nm als Maß für die MAO-Aktivitäten in 7 Organen der Ratte.

Versuch	Medikation ip.	VD (Std.)	T ⁰ C	Anz.der Tiere (n)	Gehirn	Lunge	Herz	Leber	Nieren	Milz	Hoden
Kontrollen			24	9	0,35 ±0,02	0,23 ±0,05	0,83 ±0,16	0,90 ±0,14	0,47 ±0,06	0,09 ±0,04	0,09 ±0,05
1	0,06 mMol/kg KG CPZ	1	24	5	0,36 ±0,03	0,26 ±0,05	0,80 ±0,13	0,79 ±0,16	0,49 ±0,06	0,08 ±0,04	0,12 ±0,04
2	0,09 mMol/kg KG CPZ	1	24	4	0,33 ±0,06	0,25 ±0,06	0,77 ±0,12	0,66 ±0,20	0,49 ±0,07	0,10 ±0,05	0,14 ±0,05
3	0,09 mMol/kg KG CPZ	2	24	2	0,34 ±0,05	0,18 ±0,04	0,90 ±0,07	0,74 ±0,04	0,46 ±0,08	0,09 ±0,03	0,10 ±0,05
4	0,09 mMol/kg KG CPZ	2	31-32	3	0,33 ±0,04	0,22 ±0,05	1,05 ±0,13	0,76 ±0,12	0,39 ±0,04	0,06 ±0,03	0,07 ±0,03
5	0,16 mMol/kg KG CPZ	2	31-32	2	0,37 ±0,03	0,24 ±0,04	0,90 ±0,10	0,89 ±0,10	0,38 ±0,05	0,08 ±0,03	0,08 ±0,04

In dieser Versuchsserie mit Chlorpromazin konnten wir, wie schon im Vorversuch mit älteren Tieren, bis auf eine Ausnahme keine eindeutigen Änderungen der MAO-Aktivität feststellen. Dies gilt vor allem für die MAO-Aktivität des Gehirns; aber auch Lunge, Milz und Hoden ließen keine Änderungstendenzen erkennen.

Auch scheint die Exposition der Tiere bei einer höheren Raumtemperatur während der Versuchsdauer keinen Einfluß auf die MAO-Aktivität zu haben.

Wie schon bei den Versuchen mit älteren Tieren zeigten sich Einflüsse von Chlorpromazin auf die MAO-Aktivitäten von Herz, Leber und Nieren.

Am Herzen war die MAO-Aktivität nach einer Stunde Versuchszeit um 5 % erniedrigt, nach zwei Stunden Versuchszeit dagegen um 14 % erhöht. Im U-Test waren die Änderungen nicht signifikant. Dosiseffekte ließen sich nicht feststellen.

An der Leber konnten wir eine recht eindeutige Tendenz zur Abnahme der MAO-Enzymaktivität feststellen. Die Aktivitätsabnahme scheint sowohl dosis- als auch zeitabhängig zu sein. Bei einstündiger Versuchsdauer war die Aktivitätsabnahme nach Gabe von 0,09 m Mol/kg KG CPZ mit 26 % größer als nach Gabe von 0,06 m Mol/kg KG mit 11 %. Bei zweistündiger Versuchsdauer und einer Dosis von 0,09 m Mol/kg KG wurden 17 % niedrigere Werte gemessen.

Die Aktivitätsänderung nach CPZ war nur bei der Dosis 0,09 mMol pro kg KG und einer VD von einer Stunde gegenüber den Kontrolltieren im U-Test signifikant.

Die Enzymaktivitäten der Nieren waren nach Gabe von Chlorpromazin-unabhängig von der Dosis-nach einer Versuchsdauer von 2 Std. 13 % niedriger als die Kontrollwerte. Im U-Test waren diese Änderungen nicht signifikant.

In Abb. 2 sind die in Tab. 3 aufgeführten Meßwerte graphisch dargestellt.

Abb. 2: Versuche mit Chlorpromazin: Lösungsmittel 0,9 % NaCl.

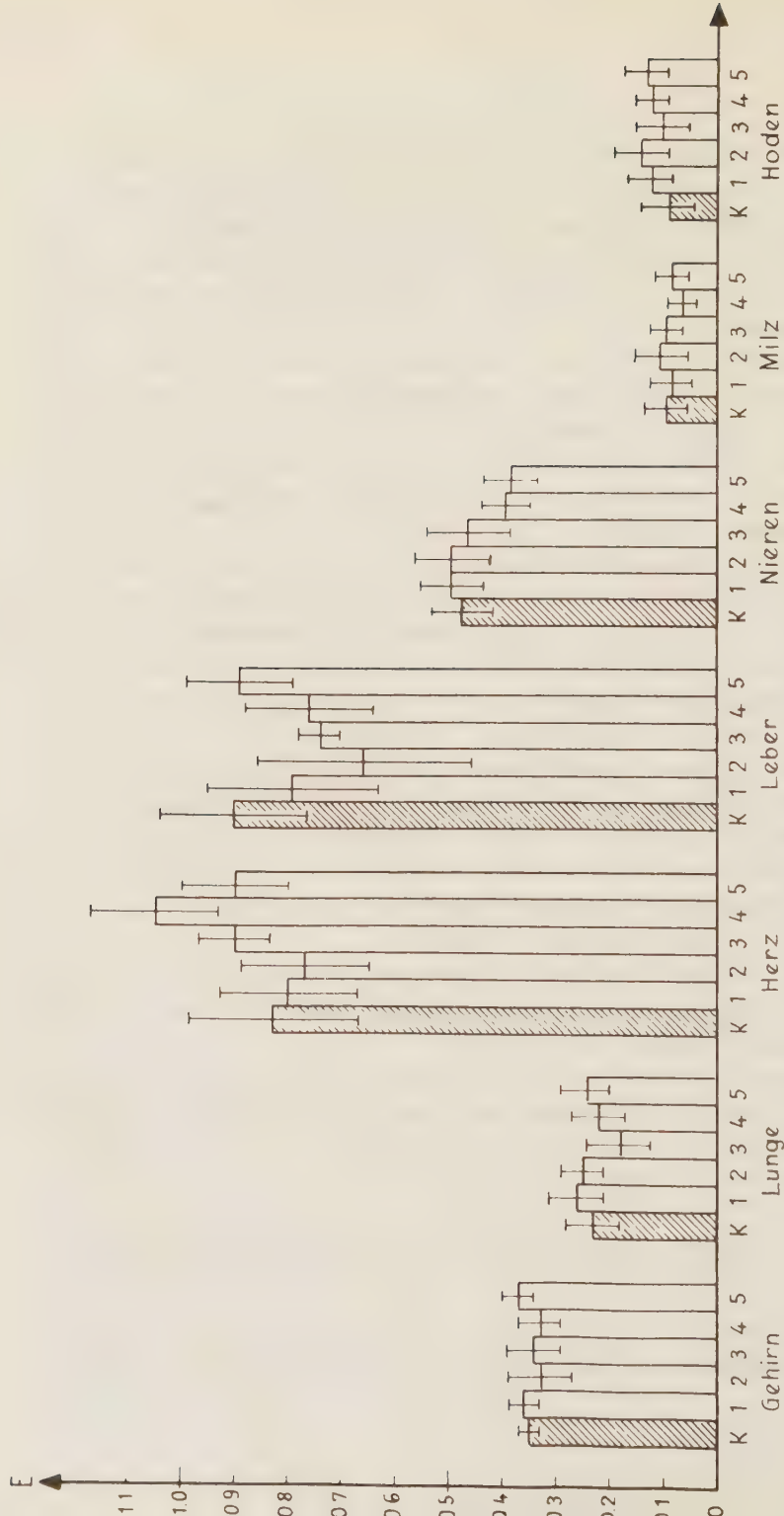


Abb. 2: Versuche mit Chlorpromazin: Lösungsmittel 0,9 % NaCl.

Abb. 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der Extinktionen E bei 235 nm als Maß für die MAO-Aktivitäten in 7 Organen der Ratte.

Ordinate: Extinktion E bei 235 nm

Abszisse: Organe und Versuchsgruppe

K = Kontrolltiere (n = 9)

1 = CPZ 0,06 m Mol/kg KG i.p. VD = 1 Std. (n = 5)

2 = CPZ 0,09 m Mol/kg KG i.p. VD = 1 Std. (n = 4)

3 = CPZ 0,09 m Mol/kg KG i.p. VD = 2 Std. Raumtemp. 24°C (n = 2)

4 = CPZ 0,09 m Mol/kg KG i.p. VD = 2 Std. Raumtemp. 31°C (n = 3)

5 = CPZ 0,16 m Mol/kg KG i.p. VD = 2 Std. Raumtemp. 31°C (n = 2)

1.2.3. Versuche mit plasmaisotoner KCl-Lösung

Nach der Injektion von 1 ml plasmaisotoner KCl-Lösung i.p. konnten wir am Herzen 1 Std. nach der Applikation eine Zunahme der Aktivität der Monoaminoxidase von 23 % feststellen. Die Aktivitätsänderung war im U-Test nicht signifikant. An der Lunge war eine Aktivitätserhöhung von 22 % festzustellen, die im U-Test signifikant war.

Die Enzymaktivität der übrigen Organe (Gehirn, Leber, Nieren, Milz und Hoden) blieb unverändert.

Vergleiche hierzu und zu den folgenden Betrachtungen Abb. 3!
In Abb. 3 sind die Ergebnisse der Versuche mit plasmaisotoner KCl-Lösung und die Ergebnisse der Versuche mit CPZ in 1 ml KCl gelöst graphisch dargestellt.

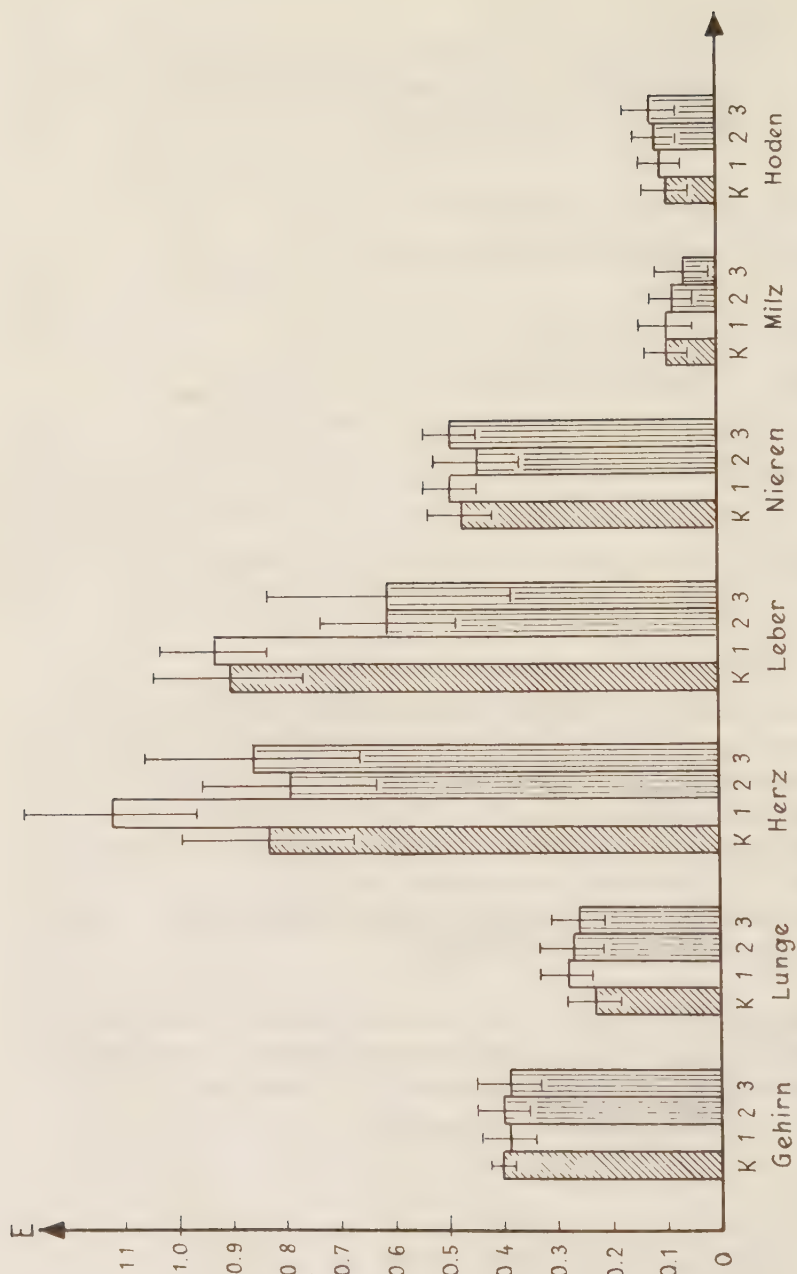


Abb. 3: Versuche mit plasmalototener KCl-Lösung und Versuche mit CPZ: Lösungsmittel plasmalototener KCl-Lösung

Abb. 3: Versuche mit plasmaisotoner KCl-Lösung und Versuche mit CPZ: Lösungsmittel plasmaisotone KCl-Lösung.

Ordinate: Extinktion E bei 235 nm

Abszisse: Organe und Versuchsgruppe

K = Kontrolltiere (n = 9)

1 = 1 ml KCl isot. i.p. VD = 1 Std. (n = 5)

2 = CPZ 0,06 m Mol/kg KG i.p. gelöst in 1 ml KCl isot.
VD = 1 Std. (n = 5)

3 = CPZ 0,09 m Mol/kg KG i.p. gelöst in 1 ml KCl isot.
VD = 1 Std. (n = 2)

1.2.3.1. Versuche mit Chlorpromazin in 1 ml plasmaisotoner KCl-Lösung gelöst

Chlorpromazin in 1 ml plasmaisotoner KCl-Lösung i.p. appliziert, zeigt die gleichen Wirkungen auf die Enzymaktivität der MAO wie in einer Lösung von 1 ml 0,9 % NaCl.

Voraussetzung dafür ist, daß man als Kontrollwerte die gefundenen Enzymaktivitäten nach der Gabe von 1 ml isot. KCl-Lösung i.p. annimmt, da durch die KCl-Lösung die MAO-Aktivität des Herzens - und auch die der Lunge - positiv beeinflusst wird.

Unter dieser Voraussetzung fanden wir eine Erniedrigung der Enzymaktivität des Herzens um 24 % und der Leber um 32 %. Die Erniedrigung der MAO-Aktivität in Herz und Leber war deutlicher als in den anderen Versuchen mit CPZ. Im U-Test waren diese Aktivitätsänderungen jedoch nicht signifikant. Bemerkenswert scheint noch zu sein, daß durch Chlorpromazin die durch KCl-Applikation hervorgerufene Aktivitätserhöhung des Herzens um 23 % aufgehoben wird, so daß man Werte im Normbereich findet. Vgl. dazu Abb. 3.

Tab. 4 gibt nochmals eine Übersicht über Versuchsaufteilung und Ergebnisse der unter 1.2.3. und 1.2.3.1. beschriebenen Befunde.

Tab. 4: Versuchsaufteilung und Ergebnisse der Versuche mit plasmaisotoner KCL-Lösung und der Versuche mit CPZ: Lösungsmittel plasmaisotone KCL-Lösung

Mittelwerte und Standardabweichungen der Extinktionen E bei 235 nm als Maß für die MAO-Aktivitäten in 7 Organen der Ratte.

Versuch	Medikation ip.	VD (Std.)	T ^o C	Anz.der Tiere (n)	Gehirn	Lunge	Herz	Leber	Nieren	Milz	Hoden
Kontrollen			24	9	0,35 ±0,02	0,23 ±0,05	0,83 ±0,16	0,90 ±0,14	0,47 ±0,06	0,09 ±0,04	0,09 ±0,05
1	1,14 % KCL (1 ml)	1	24	5	0,34 ±0,05	0,28 ±0,04	1,02 ±0,16	0,93 ±0,10	0,49 ±0,05	0,09 ±0,05	0,10 ±0,04
2	0,06 mMol/kg KG CPZ	1	24	5	0,35 ±0,05	0,27 ±0,06	0,79 ±0,16	0,61 ±0,13	0,44 ±0,08	0,08 ±0,04	0,11 ±0,04
3	0,09 mMol/kg KG CPZ	1	24	2	0,34 ±0,06	0,26 ±0,05	0,86 ±0,20	0,61 ±0,22	0,49 ±0,05	0,06 ±0,05	0,12 ±0,05

1.2.4. Versuche mit L-2,4-Diaminobuttersäure

Mit L-2,4-Diaminobuttersäure wurden drei Versuchsserien durchgeführt.

1. Injektion von 4,4 m Mol/kg Kg L-DABA i.p. Nach einer Versuchsdauer von 16 Stunden wurden die Tiere dann dekapitiert.
2. Injektion von 4,4 m Mol/kg KG L-DABA i.p. Dekapitation der Tiere nach einer Versuchsdauer von 28-30 Stunden.
3. Injektion von 4,4 m Mol/kg KG L-DABA i.p. Etwa 28 Stunden später bekamen die Tiere zusätzlich 0,09 m Mol/kg KG Chlorpromazin. Die Dekapitation erfolgte 2 Stunden später.

In Tab. 5 sind Versuchsaufteilung und Ergebnisse dieser Versuchsserie zusammengestellt.

Die wesentlichsten Veränderungen der MAO-Aktivität nach der Gabe von L-DABA wurden am Gehirn beobachtet. Die Enzymaktivität der Monoaminoxydase des Gehirns war sowohl nach 16 Std. Versuchsdauer als auch nach 30 Std. Versuchsdauer erhöht. Die gemessene Aktivitätszunahme war bei beiden Versuchen insgesamt gleichhoch und betrug 21 %. Die Aktivitätszunahme gegenüber den Kontrollwerten war sowohl 16 als auch 30 Std. nach Gabe von L-DABA im U-Test signifikant.

In Abb. 4 sind die MAO-Aktivitäten des Gehirns von Einzeltieren graphisch dargestellt.

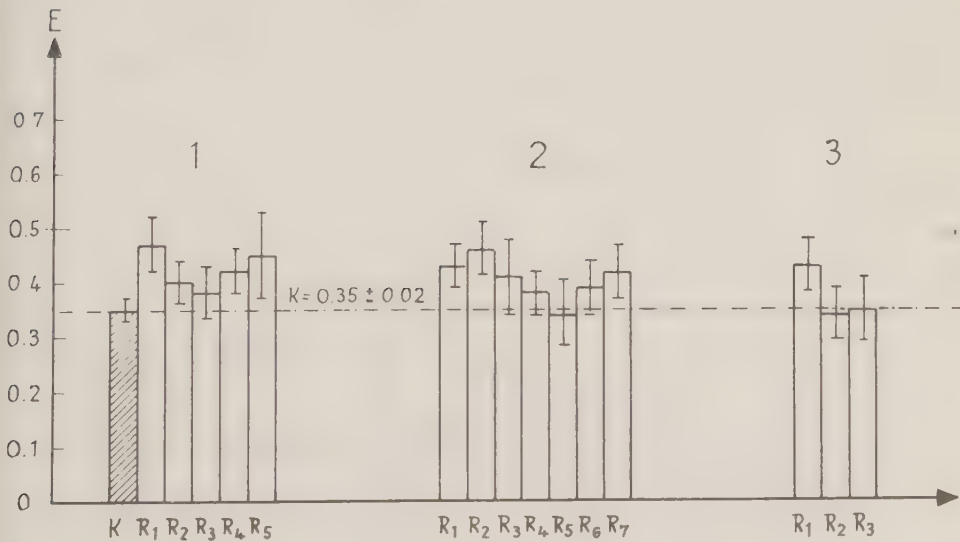


Abb. 4: MAO-Aktivität des Gehirns von Einzeltieren nach Gabe von L-DABA.

Ordinate: Extinktion E bei 235 nm

Abszisse: Einzeltiere R_1 ... und Versuchsgruppe

K = Kontrollwert (Gehirn) (n = 9)

1 = L-DABA 4,4 m Mol/kg KG i.p. VD = 16 Std. (n = 5)

2 = L-DABA 4,4 m Mol/kg KG i.p. VD = 30 Std. (n = 7)

3 = L-DABA 4,4 m Mol/kg KG i.p. + CPZ 0,09 m Mol/kg KG i.p.
VD = 30 Std. (n = 3)

Man erkennt: Die Einzelwerte der Tiere, die 16 Std. nach Gabe von 4,4 m Mol/kg KG L-DABA getötet wurden, liegen alle höher als der Mittelwert der Kontrollen.

Bei 30 Std. Versuchsdauer liegen 2 Einzelwerte (R_5 2 und R_2 3) unter dem Kontrollwert. Diese besonders niedrigen Werte wurden bei Tieren ermittelt, bei denen 5 bzw. 7 Stunden anhaltende Krämpfe ⁽⁺⁾ beobachtet wurden.

In Abb. 5 sind die gemessenen MAO-Enzymaktivitäten des Gehirns von Einzeltieren sowie deren Krampfdauer dargestellt. Dabei wurden nur die Meßwerte der Tiere berücksichtigt, die nach einer Versuchsdauer von 30 Std. getötet wurden.

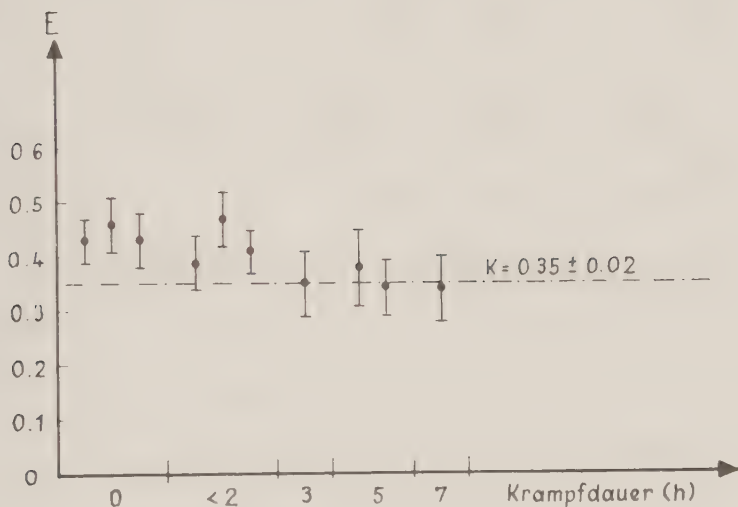
(Nach 16 Std. traten in der Regel keine Krämpfe auf).

Die Meßwerte der Ratten, die zusätzlich Chlorpromazin in der Dosis 0,09 m Mol/kg KG bekamen, sind mit berücksichtigt. Dies schien uns zulässig, da wir in unseren vorangegangenen Untersuchungen keinen Einfluß von Chlorpromazin auf die MAO-Aktivität des Gehirns feststellen konnten.

Wir dürfen daher annehmen, daß die bei diesem Versuch ermittelten niedrigen (teilweise 1:2) Meßwerte nicht durch Chlorpromazin hervorgerufen wurden, sondern mit den nach L-DABA aufgetretenen Krämpfen bzw. der Krampfdauer in Zusammenhang stehen.

(+) Auf die Krämpfe wird an anderer Stelle ausführlich eingegangen (vergleiche Seite 41-58).

Abb. 5: MAO-Aktivität des Gehirns und Krampfdauer nach L-DABA



Ordinate: Extinktion E bei 235 nm

Abszisse: Krampfdauer (h)

Abb. 5 zeigt, daß die gemessenen Extinktionswerte von Einzeltieren, die keine Krämpfe oder nur kurzdauernde Krämpfe entwickelten, über dem Mittelwert der Kontrolltiere liegen. Bei mehr als 2 Std. anhaltenden Krämpfen findet man niedrigere Extinktionswerte.

Zwischen der Krampfdauer und der Aktivität der Monoaminoxidase des Gehirns scheint ein Zusammenhang zu bestehen. Langanhaltende Krämpfe scheinen eine Erniedrigung der vorher durch L-DABA erhöhten Enzymaktivität zu bewirken.

An den Organen Herz, Lunge, Milz und Hoden haben wir bei den Einzeltieren keine mit der Länge der Krampfdauer parallel gehende Abnahme der MAO-Enzymaktivitäten beobachtet. Es fiel aber auf, daß das Tier (R_5) mit einer Krampfdauer von 7 Std. auch in Leber und Niere niedrigere Enzymaktivitäten zeigte als die übrigen Tiere.

Neben der signifikanten Erhöhung der MAO-Aktivität des Gehirns nach Gabe von L-DABA um insgesamt 21 % konnten wir auch an Leber und Herz Änderungstendenzen feststellen, die jedoch im U-Test nicht signifikant waren.

Abb. 6: Ergebnisse der Versuche mit L-2,4-Diaminobuttersäure

Ordinate: Extinktion E bei 235 nm

Abszisse: Organe und Versuchsgruppe

K = Kontrolltiere (n = 9)

1 = 4,4 m Mol/kg KG L-DABA VD 16 Std. (n = 5)

2 = 4,4 m Mol/kg KG L-DABA VD 30 Std. (n = 7)

3 = 4,4 m Mol/kg KG L-DABA VD 28 Std. + CPZ 0,09 m Mol/kg KG
VD 2 Std. (n = 3)

Die Enzymaktivität der Leber ist nach Gabe von 4,4 m Mol/kg KG L-DABA insgesamt um 9 % erhöht. Nach 16-stündiger Versuchsdauer ermittelten wir eine Erhöhung der Enzymaktivität von 15 % - dagegen fanden wir 30 Std. nach der Gabe von L-DABA nur noch 4 % höhere Werte als bei den Kontrolltieren. Das bedeutet eine Abnahme der Enzymaktivität der Leber zwischen 16 Std. Versuchsdauer und 30 Std. Versuchsdauer von 11 %.

Am Herzen stellten wir sowohl 16 Std. als auch 30 Std. nach der Gabe von L-DABA eine im U-Test nicht signifikante Extinktionserniedrigung von 12 % fest.

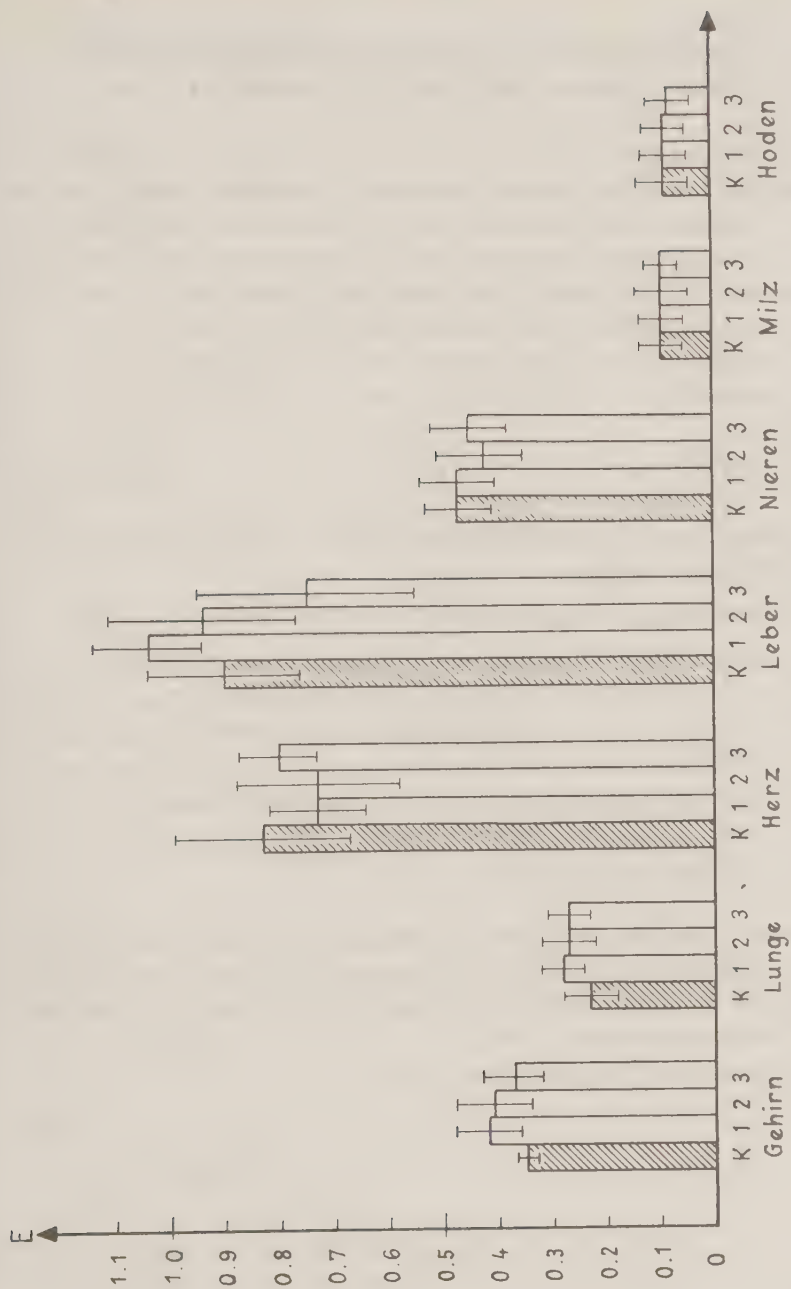


Abb. 6: Ergebnisse der Versuche mit L-2,4-Diaminobuttersäure

Die Organe Lunge, Nieren, Milz und Hoden zeigten nach L-DABA keine Änderung ihrer MAO-Aktivitäten.

Chlorpromazin in der Dosis 0,09 m Mol/kg KG, das 28 Std. nach der Gabe von L-DABA zusätzlich injiziert wurde, zeigte keine anderen Wirkungen auf die Enzymaktivität der Organe als bei alleiniger Applikation. (Kontrollwerte sind die Mittelwerte der Organe nach Gabe von L-DABA VD = 28 Std.). Bei einer Wirkdauer des Chlorpromazin von 2 Std. sahen wir eine im U-Test nicht signifikante Aktivitätszunahme des Herzens um 9 % und eine Aktivitätsabnahme der Leber um 22 %.

Die Extinktionswerte der übrigen Organe waren unverändert.

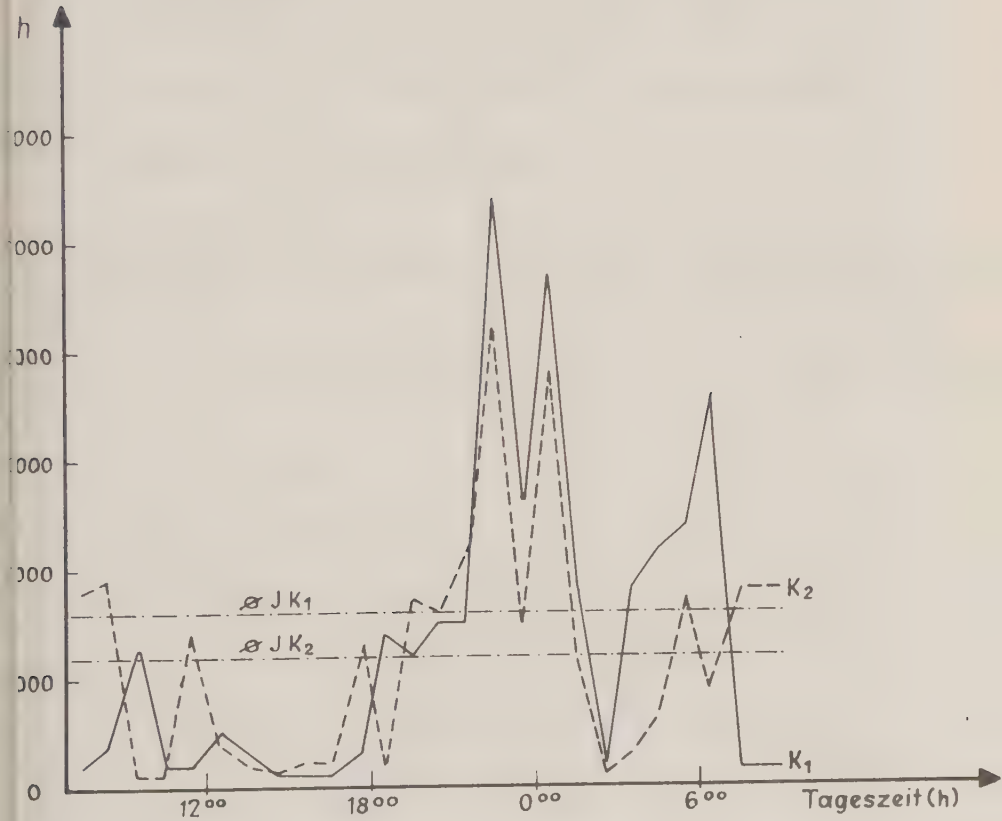
2. Beobachtung des Bewegungsverhaltens und der Bewegungsaktivität von Ratten

2.1. Messung der Bewegungsaktivität von Kontrolltieren.

Die Bewegungsaktivitätsmessungen wurden, wie bereits erwähnt, mit einem Activity-Meter der Firma Stoelting & Company bei mittlerer Empfindlichkeit des Gerätes vorgenommen. Wir ermittelten bei Messungen an drei Kontrolltieren eine mittlere Impulsaktivität von 32000 Impulsen pro 24 Std.. Daraus ergab sich eine durchschnittliche Impulsaktivität von 1300 Impulsen pro Std..

In Abb. 7 wurden die Bewegungsimpulskurven von zwei Kontrolltieren im Verlauf von 24 Std. dargestellt. Die Impulskurve des dritten Kontrolltieres konnte nicht dargestellt werden, weil bei diesem Tier nicht jede Std. der Zählerstand am Activity-Meter fotografiert wurde.

Abb. 7: Bewegungsimpulskurve von zwei Kontrollratten
während 24 Std.



Ordinate: I/h

Abszisse: Tageszeit (h)

K_1 ——— $\varnothing$ I K_1 pro Std.

K_2 - - - - - $\varnothing$ I K_2 pro Std.

Bei relativ guter Übereinstimmung der beiden Kurven ließ sich ein periodisches Über- bzw. Unterschreiten der durchschnittlichen Bewegungsaktivität pro Stunde feststellen. Am Tage zwischen 8 Uhr und 18 Uhr war die Bewegungsaktivität am niedrigsten. Nach einer geringen Aktivitätssteigerung am Abend sahen wir gg. 23 Uhr und 1 Uhr Aktivitätsspitzen.

Zwischen den Aktivitätsspitzen (4000-5000 I/h) fanden wir gegen 24 Uhr eine relative Ruhephase (1500-2500 I/h). Nach der Aktivitätsspitze gegen 1 Uhr fiel die Bewegungsaktivität steil ab.

Zwischen 3 Uhr und 8 Uhr sahen wir dann einen deutlichen Aktivitätsanstieg, der in die niedrige Tagesaktivitätsphase überleitete.

2.2. Bewegungsverhalten von Ratten nach Gabe von 1 ml plasmaisotoner KCl-Lösung

Auf das Bewegungsverhalten von Kontrolltieren gehen wir nicht näher ein.

Im Zusammenhang mit dem normalen Bewegungsverhalten steht jedoch die Beobachtung, daß wir nach Gabe von plasmaisotoner KCl-Lösung als besonders auffallenden Effekt eine extrem gesteigerte Schreck- und Angstreaktion bei sonst unauffälligem Verhalten feststellen konnten.

Das Schnappen eines Feuerzeugs ließ die Tiere jedesmal zusammenzucken, während Kontrolltiere höchstens zweibis dreimal auf dieses Geräusch reagierten.

Die gleiche Reaktion wurde auch bei jedem anderen lauterem Geräusch beobachtet.

Bei der geringsten Berührung schrien die Tiere auf.

Besonders in der ersten halben Stunde nach der Injektion von KCl putzten sie sich häufig und liefen "nervös"-schnuppernd hin und her.

In Ruhe war ihre Körperhaltung gekrümmt. Die Ohren waren aufgestellt. Man könnte diese Haltung wohl am ehesten mit "Lauerstellung" umschreiben.

Die Reaktionsgeschwindigkeit der Tiere beim Kletterversuch

war gesteigert.

Die mit KCl behandelten Ratten kletterten dabei schneller auf das Brett als die Kontrolltiere.

Die vermehrte Ängstlichkeit und Schreckhaftigkeit wurde nicht mehr beobachtet, wenn man den Tieren KCl mit Chlorpromazin zusammen injizierte. Die danach beobachtete Änderung des Bewegungsverhaltens unterschied sich dabei nicht von der nach alleiniger Applikation von Chlorpromazin.

2.3. Beobachtung des Bewegungsverhaltens nach Gabe von Chlorpromazin

Nach Chlorpromazin (Dosis 0,06, 0,09 und 0,16 mMol/kg KG i.p.) zeigten während der Beobachtungszeit von in der Regel 1 bis 2 Std. alle 17 Tiere ein ähnliches Verhalten.

Sofort nach der Injektion kauerten sich die Tiere leicht zusammen. Die Pfötchen, sowohl Vorder- als auch Hinterpfötchen, waren meist gespreizt, während die Extremitäten sich dicht am Rumpf befanden.

Wir beobachteten häufiger schnelle Rückwärtsbewegungen, seltener Vorwärtsbewegungen.

Diese schnellen Rück- und Vorwärtsbewegungen waren nicht immer gradlinig. Manche Ratten drehten sich dabei im Kreis. Bei raschen kreisförmigen Rückwärtsbewegungen erfolgte die Drehbewegung nur durch Bewegung der hinteren Extremitäten, während die vorderen Extremitäten nur zur Korrektur der Körperlage mitbewegt wurden. Bei kreisenden Vorwärtsbewegungen dagegen erfolgte die Drehbewegung durch Bewegung der vorderen Extremität, während die hintere nur zur Korrektur mitbewegt wurde.

Diese sehr schnellen Bewegungen erfolgten entweder spontan, wenn die Tiere nach der Injektion auf eine Unterlage gesetzt wurden, oder durch Anregung. Häufig genügte dazu schon ein leichtes Berühren des Schwanzes, Anfassen am Nacken oder die Berührung eines Pfötchens. Die Bewegungen der Tiere waren schon jetzt gehemmt (festgelegtes Bewegungsmuster).

Nach dieser etwa 3-5 Minuten andauernden Phase nahmen die

Ratten dann mit zunehmender Sedierung eine charakteristische Haltung ein: Sie lagen flach am Boden, wobei die hinteren Extremitäten vom Körper abgespreizt und die vorderen Extremitäten nach vorne oder nach der Seite hin ausgestreckt wurden. Die Pfötchen waren jetzt häufig nicht mehr gespreizt.

Nach 5-10 Minuten waren die Ratten so stark sediert, daß sie nicht mehr in der Lage waren, zu klettern oder sich anzuklammern. Wir prüften dies im Kletterversuch. Das kataleptische Stadium ⁽⁺⁾ trat bei allen Tieren innerhalb von 15 Minuten ein. Die Katalepsieprüfung war positiv, wenn die Ratten ihr auf einen 5 cm hohen Holzklotz gelegtes Vorderbein nicht innerhalb von 15 Sekunden zurückzogen, sondern in der ihnen aufgezwungenen fixierten Stellung verharrten. Im kataleptischen Stadium beobachteten wir bei 50 % der Tiere eine Verlagerung und Krümmung des Körpers zur rechten Seite hin. Dabei waren die hinteren Extremitäten abgespreizt. Das linke vordere Bein lag nach vorne ausgestreckt dicht neben oder unter dem Kopf, während das rechte vordere Bein etwas seitlich nach vorne abgespreizt wurde.

In beiden Haltungsvariationen behielten die Tiere, von seltenen spontanen Bewegungsversuchen abgesehen, ihre fixierte Stellung bei. Spontane Bewegungen waren gegen Ende der 1. Std. und in der 2. Std. häufiger als zu Beginn des kataleptischen Stadiums. Mitunter gingen diesen Bewegungsversuchen ein erneutes oder ausgeprägteres Spreizen der Pfötchen und Muskelzuckungen voraus.

(+) Katalepsie:

Nach COURVOISIER definiert durch Passivität, Negativismus, Akinesie sowie Fixiertheit der Bewegung bzw. Haltung und Gliedstellung. Der Katalepsie entspricht die neuroleptische Wirksamkeit (HASSE ⁽³¹⁾) z.B. des Chlorpromazin.

Muskelzuckungen und Anspannungen der Muskulatur traten überwiegend in der hinteren Extremität auf. Sie begannen gegen Ende der ersten Beobachtungsstunde. Sie traten nur sporadisch auf, leiteten aber vor allem in der 2. Std. Spontanbewegungen und Aktivitätsschübe ein.

Wir beobachteten langsame, kriechende, ataktische Vorwärts- oder Rückwärtsbewegungen und selten Kreisbewegungen. Bei diesen Bewegungen wurden die Beine häufig nur einige Male bewegt.

Die Rückwärtsbewegungen erfolgten meist nur durch Bewegen der hinteren Extremitäten nach hinten. Ebenfalls durch Bewegung der hinteren Extremitäten wurden Vorwärtsbewegungen ausgelöst, wodurch eine hoppelnde Bewegung entstand.

Die oben beschriebene gehemmte Motorik konnten wir auch bewußt auslösen. Dies gelang durch mehrmaliges kräftiges Schwanzkneifen und Streichen der Extremitäten entgegen der fixierten Haltung.

Auch nach dem Kletterversuch, bei dem die Tiere zu Boden fielen, kam es zu Bewegungsversuchen.

Außer diesen Bewegungsversuchen beobachteten wir bei etwa 70 % der Ratten immer gleichartige froschartig-hüpfende Vorwärtssprünge. Dieses Bewegungsmuster konnte man auslösen, indem man die Tiere am Nacken griff, aufhob und die Hinterpfoten auf den Boden aufsetzte. Diesen Vorwärtssprüngen ging eine krampfartige Anspannung der Muskulatur der hinteren Extremität voraus. Einige Tiere zeigten außer diesen Sprüngen, die dann regelmäßig auszulösen und extrem ausgeprägt waren, keinerlei andere Bewegungsformen.

In der zweiten Stunde entwickelten vier von acht Tieren nach Spontanbewegungen oder auch nach provozierten Bewegungen "Aktivitätsschübe". So kletterten sie z.B. lediglich mit der vorderen Hälfte ihres Körpers auf den 5 cm hohen Holzklotz (Katalepsieversuch) und verharrten in dieser fixierten Stellung oder sie nagten an dem Holz, bissen sich fest und hielten dann plötzlich reglos inne.

Außerdem beobachteten wir beim Katalepsietest, wenn wir eine

vordere Extremität auf den Holzklotz gelegt hatten, strampelnde Tretbewegungen der Hinterbeine ("Radfahren" am Holzklotz).

Nach 5-10-maligem Strampeln der Beine sistierte die Bewegung, und die Ratten verharnten in kataleptischer Haltung.

Nagebewegungen des Mundes wurden zu Beginn, Tremor, Zähneklappern und vermehrter Speichelfluß gegen Ende der Beobachtungszeit (2 Std.) häufiger beobachtet.

Das reflexartige Verhalten der Tiere - Schreckreaktion, Stellreflex und Schmerzreflex - war erhalten.

Auffällig war die ausgeprägte Empfindlichkeit des Schwanzes einiger Tiere. Leichte Berührung löste eine schleudernde Schwanzbewegung aus. Mehrmaliges Kneifen in den Schwanz führte zur Anregung der Motorik.

Auffällig war weiterhin, daß die Tiere nach der Injektion von Chlorpromazin nicht mehr koteten. Die Defäkation war gehemmt. Die Augen der Tiere waren meist halb geschlossen. Aktivitätsschübe, Speichelfluß, Tremor, Nagebewegungen des Mundes sowie Spreizung der Pfoten waren bei der Dosis 50 mg/kg KG CPZ i.p. ausgeprägter als bei niedrigeren Dosen.

Weitere Einzelbeobachtungen über den Beobachtungszeitraum von 2 Std. hinaus haben wir bei drei älteren Tieren, die 10 Tage lang täglich 20 mg/kg KG CPZ i.p. bekommen haben, sporadisch vorgenommen. Bei den Tieren trat nach jeder Injektion erneut die oben beschriebene Änderung des Bewegungsverhaltens ein.

Nach zweieinhalb Stunden war die Körperhaltung und Gliederstellung noch fixiert. Der Katalepsietest war nicht mehr eindeutig positiv. Beim Kletterversuch klammerten sich die Tiere an dem Brett fest. Sie zeigten keine Spontanbewegungen.

Nach drei Stunden war die fixierte Gliederstellung weiter rückläufig. Der Katalepsietest war negativ. Beim Kletterversuch klammerten sich die Tiere an, vermochten jedoch nicht, auf das Brett zu klettern. Beobachtet wurden spontane und provozierte, schnellere und längeranhaltende, ataktisch-kriechende und hoppelnde Vorwärtsbewegungen.

Nach vier Stunden urinierten die Tiere als sie auf den Boden aufgesetzt wurden. Die hinteren Extremitäten waren noch etwas abgespreizt. Der Katalepsietest blieb negativ. Im Kletterversuch gelang es den Tieren trotz Bemühung nicht, auf das Brett zu klettern. Sie bewegten sich tastend, kriechend und hoppelnd mit Vorliebe an der Wand entlang.

Nach 6-9 Stunden waren die Tiere immer noch deutlich sediert. Eine geringe Abspreizung der hinteren Extremität war noch erkennbar. Beim Kletterversuch gelang es lediglich einem der drei Tiere nicht, auf das Brett zu klettern. Sie bewegten sich nach Provokation oder auch spontan-vorsichtig mit den Vorderpfoten tastend an der Wand entlang. Nach 2-3 m verharrten sie dann in gekrümmter Haltung.

24 Stunden nach den Injektionen konnten wir keine Änderungen des Bewegungsverhaltens mehr feststellen.

2.3.1. Messung der Bewegungsaktivität nach Chlorpromazin

Wir beobachteten die Änderung der Bewegungsaktivität, indem wir einem Kontrolltier (K_1) 0,09 m Mol/kg KG CPZ injizierten und die Bewegungsimpulse in den folgenden 48 Stunden registrierten.

In den ersten 24 Stunden nach der Injektion war die Impulsaktivität etwa 80 % erniedrigt. Die durchschnittliche Impulszahl von 300 I/Std. wurde nie wesentlich über- bzw. unterschritten. Nach 26 Stunden erfolgte ein Aktivitätsanstieg. Die Gesamt-Impulszahl des zweiten Tages war nur 10 % niedriger als vor der Chlorpromazin-Applikation.

Eine vom Tag-Nacht-Rhythmus abhängige Periodizität der Aktivitätsverteilung ließ sich auch am zweiten Tag nicht feststellen. Wir fanden Aktivitätsgipfel, die von Ruhephasen abgelöst wurden. Die Bewegungsimpulskurve des 2. Tages unterscheidet sich dadurch wesentlich von der vor Gabe des Chlorpromazins.

In Abb. 8 ist die Bewegungsimpulskurve einer Ratte vor und nach Chlorpromazin-Gabe graphisch dargestellt.

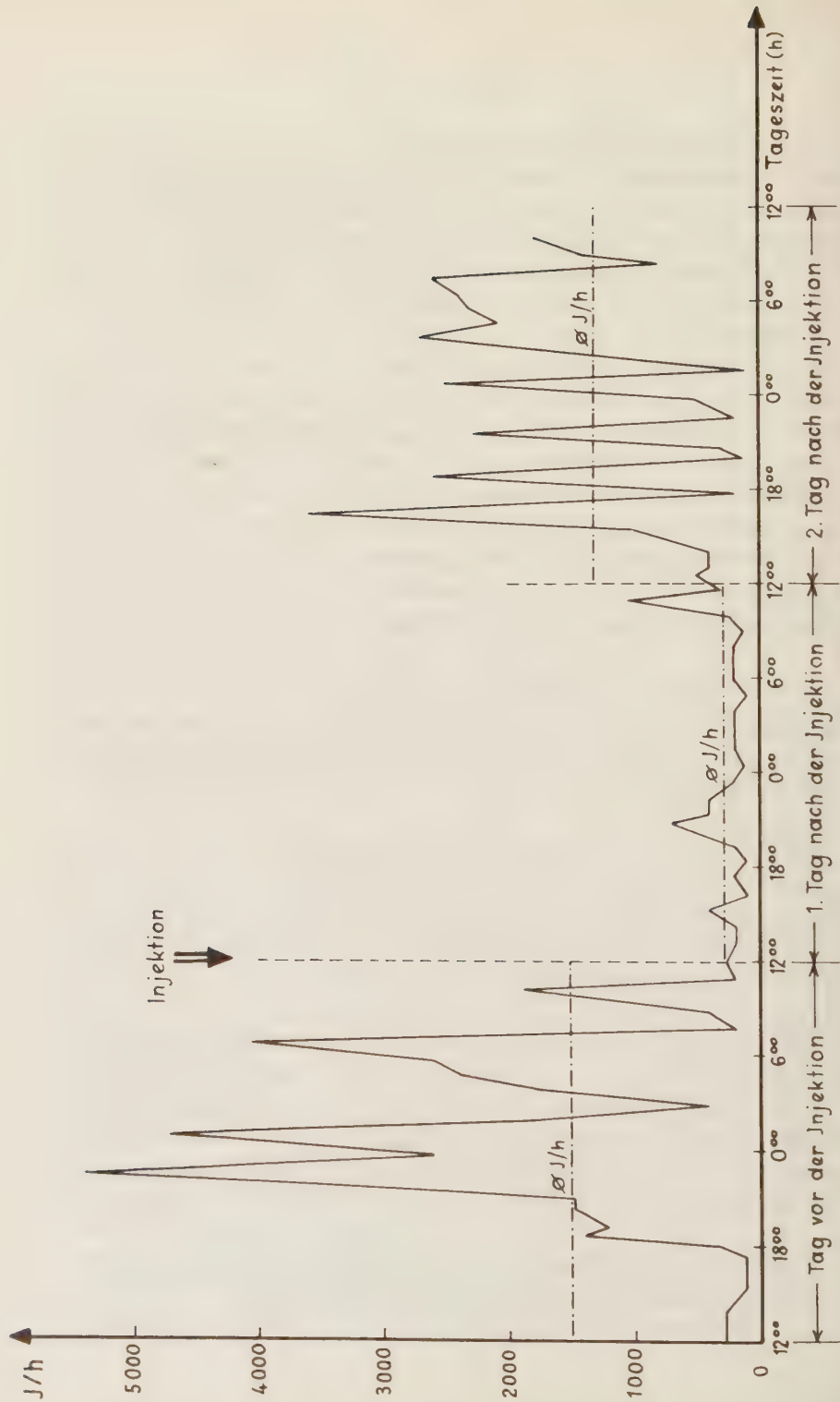


Abb. 8: Bewegungsimpulskurve einer Ratte vor und nach Gabe von Chlorpromazin.

Durch die Bewegungsimpuls-Messung konnte die Hemmung und die Dauer der gehemmten Bewegungsaktivität nach CPZ objektiviert werden. Nach unserer Beobachtung war das Bewegungsverhalten der Tiere 24 Std. nach der Injektion normal (s.o.). Die von Kontrolltieren abweichende Verteilung der Bewegungsimpulse nach 24 Std. zeigt jedoch, daß bei normalem Bewegungsverhalten eine Rhythmusstörung der Bewegungsaktivität weiterbesteht.

2.4. Beobachtung des Bewegungsverhaltens nach Gabe von L-2,4-Diaminobuttersäure

Nach L-DABA (Dosis 4,4 m Mol/kg KG i.p.) zeigten die Tiere (17) während der Beobachtungszeit von 30 Stunden unterschiedliche Reaktionen auf die Substanz.

Bei 60 % der Tiere traten 16-20 Std. nach der Injektion Krämpfe von unterschiedlicher Dauer und Intensität auf. Die übrigen Tiere blieben ohne Krampfaktivität. Zwei Tiere starben vor Ablauf der Versuchszeit. Ihr Tod trat 16-20 Std. nach der Injektion ein, erkennbar am Sistieren der Bewegungsimpulse am Aktivitätsmessgerät.

Neben diesen individuellen Reaktionen beobachteten wir bei den Tieren mit Krampfaktivität von der Applikationsdauer abhängige Änderungen des Bewegungsverhaltens.

Die Änderungen des Bewegungsverhaltens erfolgten über verschiedene Stadien.

Wir unterschieden:

ein Vorstadium 0 - 16 Std. nach der Applikation

ein Praestadium der Krämpfe 16-19 Std. nach der Injektion

ein Krampfstadium (von unterschiedlicher Dauer)

ein Poststadium

Vorstadium:

Nach der Injektion verhielten sich die Tiere unauffällig. 7-12 Stunden nach der Injektion beobachteten wir einzelne Aktivitätsschübe. Die Ratten liefen im Käfig auf und ab, putzten sich häufig und schnubberten an den Kastenwänden.

Danach saßen sie wieder ruhig, wobei einige Tiere stereotype, nickende, geringe Kopfbewegungen ausführten. Aus diesen Ruhephasen waren sie sehr leicht aufzuschrecken.

Etwa 16-19 Stunden nach der Applikation von L-DABA befanden sich die Tiere in einem Zustand, den wir als Praestadium der Krämpfe bezeichneten.

Die Tiere schienen in dieser Phase erregt. Sie hockten gekrümmt mit gesträubten Haaren und gespreizten Pfoten im Käfig. Die Augen waren weit geöffnet. Häufig sahen wir zudem stereotyp nickende Kopfbewegungen, Zitterigkeit des Körpers sowie Speichelfluß.

Durch Anfassen der Tiere waren häufig hyperreflektorische Vorwärtssprünge auszulösen.

Das Krampfstadium trat dann plötzlich ein durch Zunahme der Rigidität, Steigerung der Kopfbewegungen sowie auch Verstärkung aller anderen Zeichen des Praestadiums. Die krampfartigen Bewegungen waren auf Kopf, Rumpf und vordere Extremität beschränkt. Bei zunehmender Krampfaktivität beobachteten wir krampfartiges Zucken des dabei steil aufgerichteten Schwanzes. Die vom Körper abgespreizten hinteren Extremitäten waren nicht von den Krämpfen betroffen.

Während der Krämpfe führten die Tiere langsame kreisförmige Drehbewegungen aus. Die Körperhaltung war gekrümmt und tendierte häufig nach einer Seite.

Die krampfartigen, rhythmischen Bewegungen wiederholten sich in stereotyper Folge, wobei die Tiere verschiedene stereotype Bewegungsabläufe entwickelten, die durch die jeweilige Krampfaktivität mitbestimmt wurden.

So beobachteten wir bei beginnenden und weniger heftigen Krämpfen fast immer stereotype Bewegungen von Kopf und Rumpf. Mit zunehmender Krampfintensität traten andere Stereotypen auf, in die neben Kopf und Rumpf die vorderen Extremitäten und der Schwanz miteinbezogen waren. Um die Krampfaktivität zu hemmen, versuchten wir, die Tiere mit der Hand ruhigzustellen. Die Krämpfe waren dadurch jedoch nicht unterdrückbar.

Das Krampfende trat entweder plötzlich, nach einem besonders heftigen Krampfanfall, oder durch langsames Abklingen der Krampfaktivität ein.

In dem sich anschließenden Poststadium lagen die Tiere flach ausgestreckt mit abgespreizten hinteren Extremitäten auf der Unterlage. Sie bewegten sich, wenn überhaupt, hoppelnd und kriechend vorwärts. Sowohl die Gliedstellung als auch das Bewegungsverhalten der Tiere nach den Krämpfen ähnelte den Veränderungen, die wir nach Chlorpromazin beobachtet hatten. Die Speichelabsonderung der Tiere war vermehrt. Besonders auffällig war die nach den Krämpfen getrübbte Hornhaut der Augen.

2.4.1. Untersuchung des Bewegungsverhaltens anhand von Filmmaterial

Anhand von Filmmaterial haben wir drei typische stereotype Bewegungsfolgen des Krampfstadiums aufgezeichnet:

Bewegungsfolge 1 ist typisch für beginnende und weniger heftige Krämpfe.

Bewegungsfolge 2 ist typisch für stärker ausgeprägte Krämpfe.

Bewegungsfolge 3 ist typisch für einen Krampfanfall.

Bewegungsfolge 1: typisch für beginnende und weniger heftige Krämpfe.

Die erste Bewegungsfolge zeigt die Aufnahme einer Ratte von hinten. Wir erkennen die breit abgespreizten Hinterpfoten sowie die etwas rechtsseitige Körperlage. Der Schwanz ist flach nach links ausgestreckt, der Kopf etwas von links nach rechts gedreht (Bild 1).

Bild 2: Bewegung des Kopfes von links unten nach rechts oben.

Bild 3: Der Kopfbewegung folgt die Streckung des Rumpfes.

Bild 4: Kopf und Rumpf sind jetzt aufgerichtet; der Rumpf neigt sich nach rechts.

Bild 5: Kopf und Rumpf bewegen sich von rechts oben nach links unten.

Bild 6: Zeigt die Ausgangslage (Bild 1).

Um die Stereotypie zu demonstrieren, wurden am fortlaufenden Filmmaterial zwei sich entsprechende Bewegungsfolgen gezeichnet.

Die Bilder 1-6 sind von oben nach unten zu betrachten.

Die stereotypen Wiederholungsbilder von 1-6 sind neben den entsprechenden Bildern der 1. Bewegungsfolge aufgezeichnet.

Bewegungsfolge 1: typisch für beginnende und weniger heftige Krämpfe.

Stereotype Wiederholung
von Bild 1 - Bild 6



Bild 1:

Ratte von hinten; breit abgespreizte Hinterpfoten; etwas rechtsseitige Körperlage; Kopf von links nach rechts gedreht.



Bild 2:

Bewegung des Kopfes von links unten nach rechts oben.



Bild 3:

Der Kopfbewegung ist die Streckung des Rumpfes gefolgt.



Bild 4:

Kopf und Rumpf sind jetzt aufgerichtet; der Rumpf neigt sich nach rechts.

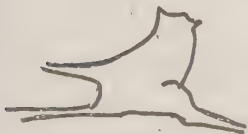


Bild 5:

Kopf und Rumpf bewegen sich von rechts oben nach links unten.



Bild 6:

Zeigt die Ausgangslage (Bild 1).



Bewegungsfolge 2: typisch für stärker ausgeprägte Krämpfe.

- Bild 1: Zeigt die Aufnahme einer Ratte von der Seite. Die hintere Extremität ist seitlich abgespreizt. Die Vorderfüße sind nach vorn ausgestreckt. Der Kopf liegt auf der rechten Vorderpfote.
- Bild 2: Es erfolgt eine Bewegung des Kopfes nach rechts über die rechte Vorderpfote hinweg (sichtbar ist nur die linke Pfote).
- Bild 3: Der Kopf wird noch weiter nach rechts gedreht (langsame Bewegung). Beide Vorderpfoten werden jetzt links neben dem Kopf sichtbar.
- Bild 4: In einer schnellen Bewegung wird der Kopf von rechts (Bild 3) nach links gedreht. Er befindet sich jetzt in der Mitte zwischen den Pfoten und ist etwas aufgerichtet.
- Bild 5: Bei der schnellen Bewegung des Kopfes von rechts zur Mitte wurde der Kopf etwas aufgerichtet (Bild 4). Er bewegt sich jetzt zwischen den nach vorne ausgestreckten Vorderpfoten nach unten (Bild 5).
- Bild 6: Der Kopf wird (wiederum) zur rechten Seite gedreht (Bild 1 - Bild 3).
- Bild 7: Schnelle Bewegung des Kopfes von rechts-seitlich nach links zur Mitte hin. Der Kopf wird etwas erhoben (Bild 4).
- Bild 8: Der Kopf bewegt sich zwischen den Vorderpfoten nach oben.
- Bild 9: Während sich der Kopf nach oben bewegt, öffnet sich der Mund. Gleichzeitig werden die Augen geschlossen. Die linke Vorderpfote wird von der Unterlage abgehoben und folgt den krampfartigen Zuckungen des Kopfes.

Auf Bild 9 folgt wiederum Bild 5.

Der Kopf bewegt sich nach unten, wobei sich der Mund schließt und die Augen öffnen.

Danach erfolgt die Drehung des Kopfes zur rechten Pfote und über diese hinaus (Bild 6).

Darauf erfolgt wiederum eine Bewegung des Kopfes zur Mitte (Bild 7).

Danach krampfartiges Hochzucken des Kopfes (Bild 8) unter Mitbewegung der linken Vorderpfote (Bild 9).

Die Bewegungsfolge Bild 5-9 wird stereotyp wiederholt.

Dabei sind Bild 6 und 7 schon Wiederholungen von Bild 1-4.

Bewegungsfolge 2: typisch für stärker ausgeprägte Krämpfe.



Bild 1:

Aufnahme einer Ratte von der Seite. Die hintere Extremität ist seitlich abgespreizt. Die Vorderfüße sind nach vorn ausgestreckt. Der Kopf liegt auf der rechten Vorderpfote.



Bild 2:

Es erfolgt eine Bewegung des Kopfes nach rechts über die rechte Vorderpfote hinweg (sichtbar ist nur die linke Pfote).



Bild 3:

Der Kopf wird noch weiter nach rechts gedreht (langsame Bewegung). Beide Vorderpfoten werden jetzt links neben dem Kopf sichtbar.



Bild 4:

In einer schnellen Bewegung wird der Kopf von rechts (Bild 3) nach links gedreht. Er befindet sich jetzt in der Mitte zwischen den Pfoten und ist etwas aufgerichtet.



Bild 5:

Aus der Position Bild 4 erfolgt die Bewegung des Kopfes zwischen den nach vorne ausgestreckten Vorderpfoten nach unten.



Bild 6:

Der Kopf wird (wiederum) zur rechten Seite gedreht (Bild 1 - Bild 3).



Bild 7:

Schnelle Bewegung des Kopfes von rechts-seitlich nach links zur Mitte hin. Der Kopf wird etwas erhoben (Bild 4).



Bild 8:

Der Kopf bewegt sich zwischen den Vorderpfoten nach oben.



Bild 9:

Während sich der Kopf nach oben bewegt, öffnet sich der Mund. Gleichzeitig werden die Augen geschlossen. Die linke Vorderpfote wird von der Unterlage abgehoben und folgt den krampfartigen Zuckungen des Kopfes.

Bewegungsfolge 3: typisch für einen Krampfanfall.

Bild 1: Zeigt die seitliche Aufnahme einer Ratte. Das Gewicht ist auf die linke Seite verlagert. Die Hinterfüße sind breit neben dem Körper abgespreizt. Die Vorderpfoten sind nach vorne ausgestreckt. Die Körperhaltung der Ratte insgesamt ist gekrümmt und verkrampft.

Bild 2: Die Ratte hat den Kopf nach oben bewegt, wobei die Streckung der Vorderpfoten zugenommen hat. (Es sieht aus, als ob sich das Tier mit den Füßen gegen die Bewegung stemmt).
Der Kopf führt in der aufgerichteten Position mehrere krampfartige Zuckungen aus.

Bild 3: Der Kopf bewegt sich nach unten zur Ausgangslage (Bild 1).
Die Augen sind dabei weit geöffnet.

Bild 4: Der Kopf ist wieder erhoben (Bild 2), die Nachzuckungen des Kopfes haben sich verstärkt. Die linksseitige Körperlage hat zugenommen.

Bild 5: Die Ratte hebt sich mit der linken Vorderpfote von der Unterlage ab. Der Rumpf richtet sich auf.
Die rechte Vorderpfote bleibt auf der Unterlage.

Die Bildfolge 6₁₋₁₂ beschreibt Aufrichten (Männchen machen) und (nach links) Umfallen einer Ratte während eines Krampf-anfalls.

Bild 6: In Bild 5 hatte die Ratte die linke Vorderpfote von der Unterlage abgehoben. In Bild 6 ist die Pfote wieder aufgesetzt. Es besteht eine Neigung des Körpers zur linken Seite.
Aus dieser aufrecht-gekrümmten Haltung heraus bewegt sich der Kopf mit mehrmaligem Nachzucken von links unten nach rechts oben.

- Bild 6₁: Der Kopf ist nach oben gerichtet und zuckt krampfartig nach. Die Vorderpfoten sind gespreizt.
- Bild 6₂: Bei einer krampfartigen Kopfbewegung nach rechts wird die linke Vorderpfote von der Unterlage abgehoben. Der Rumpf ist teilweise aufgerichtet.
- Bild 6₃: Während der Kopf nach oben krampft, wird in einem Bewegungsfluß jetzt auch die rechte Vorderpfote von der Unterlage abgehoben. Die Ratte hockt nun auf den breit abgespreizten Hinterbeinen.
- Bild 6₄: Die Ratte hat sich noch höher aufgerichtet (macht Männchen).
- Bild 6₅: Die Ratte steht jetzt fast senkrecht auf den Hinterpfoten. Die linke Vorderpfote ist höher erhoben als die rechte. Der Kopf krampft zur rechten Seite hin.
- Bild 6₆: Die Ratte steht senkrecht auf den Hinterpfoten. Die linke Vorderpfote ist immer noch höher erhoben als die rechte.
- Bild 6₇: Beide Vorderpfoten sind jetzt auf gleicher Ebene. Der Kopf des Tieres ist nach rechts, der Körper nach links geneigt.
- Bild 6₈: Die Neigung des Körpers nach links hat zugenommen. Jetzt ist die rechte Vorderpfote höher erhoben als die linke.
- Bild 6₉: Die Ratte fällt nach links um.
- Bild 6₁₀: Beim Aufkommen des Tieres auf den Boden wird zuerst die linke Vorderpfote aufgesetzt.
- Bild 6₁₁: Die rechte Vorderpfote wird aufgesetzt.
- Bild 6₁₂: Aufsetzen der rechten Vorderpfote.
- Bild 6₁₃: Die Ratte stützt sich jetzt auf beide Vorderpfoten. Der Kopf bewegt sich krampfartig von links unten nach rechts oben.

Nach diesem Aufrichten und Umfallen erfolgt sofort eine stereotype Wiederholung des oben beschriebenen Bewegungsablaufes (Bild 5 - Bild 6₁₃).

Bewegungsfolge 3: typisch für einen Krampfanfall.



Bild 1:

Seitliche Aufnahme einer Ratte. Das Körpergewicht ist auf die linke Seite verlagert. Die Hinterfüße sind breit neben dem Körper abgespreizt. Die Vorderpfoten sind nach vorne ausgestreckt. Die Körperhaltung insgesamt ist gekrümmt und verkrampft.



Bild 2:

Die Ratte hat den Kopf nach oben bewegt, wobei die Streckung der Vorderpfoten zugenommen hat. Der Kopf führt in der aufgerichteten Position mehrere krampfartige Zuckungen aus.



Bild 3:

Der Kopf bewegt sich nach unten zur Ausgangslage (Bild 1). Die Augen sind dabei weit geöffnet.



Bild 4:

Der Kopf ist wieder erhoben (Bild 2); die Nachzuckungen des Kopfes haben sich verstärkt. Die linksseitige Körperlage hat zugenommen.



Bild 5:

Die Ratte hebt sich mit der linken Vorderpfote von der Unterlage ab. Der Rumpf richtet sich auf. Die rechte Vorderpfote bleibt auf der Unterlage.



Bild 6:

Die Pfote ist wieder aufgesetzt; Keilung des Körpers nach links; aus aufrecht gekrümmter Haltung heraus bewegt sich der Kopf mit mehrmaligem Nachzucken von links unten nach rechts oben.



Bild 6_1:

Der Kopf ist nach oben gerichtet und zuckt krampfartig nach. Die Vorderpfoten sind gespreizt.



Bild 6_2:

Bei einer krampfartigen Kopfbewegung nach rechts wird die linke Pfote von der Unterlage abgehoben. Der Rumpf ist teilweise aufgerichtet.



Bild 6_3:

Während der Kopf nach oben krampft, wird in einem Bewegungsfluss jetzt auch die rechte Pfote von der Unterlage abgehoben. Die Ratte hockt auf den breit abgespreizten Hinterbeinen.



Bild 6_4:

Die Ratte hat sich noch höher aufgerichtet.



Bild 6₅!

Die Ratte steht jetzt fast senkrecht auf den Hinterpfoten. Die linke Vorderpfote ist höher erhoben als die rechte. Der Kopf kränkt zur rechten Seite hin.



Bild 6₆!

Die Ratte steht senkrecht auf den Hinterpfoten. Die linke Vorderpfote ist immer noch höher erhoben als die rechte.



Bild 6₇!

Beide Vorderpfoten sind jetzt auf gleicher Ebene. Der Kopf des Tieres ist nach rechts, der Körper nach links geneigt.



Bild 6₈!

Die Neigung des Körpers nach links hat zugenommen. Jetzt ist die rechte Vorderpfote höher erhoben als die linke.



Bild 6₉!

Die Ratte knickt nach links um.



Bild 6₁₀!

Beim Aufkommen wird zuerst die linke Vorderpfote aufgesetzt.



Bild 6₁₁!

Aufsetzen der rechten Vorderpfote.



Bild 6₁₂!

Aufsetzen der rechten Vorderpfote.



Bild 6₁₃!

Die Ratte stützt sich jetzt auf beide Vorderpfoten. Der Kopf bewegt sich krampfartig von links unten nach rechts oben.

2.4.2. Beobachtung des Bewegungsverhaltens nach Gabe von L-2,4-Diaminobuttersäure und Chlorpromazin

Drei Tieren injizierten wir 26-28 Stunden nach Gabe von L-DABA 0,09 m Mol/kg KG i.p. Chlorpromazin.

Zwei Tiere befanden sich zu diesem Zeitpunkt im Poststadium der Krämpfe nach L-DABA. Bei einem Tier waren keine Krämpfe aufgetreten.

Sofort nach Gabe von Chlorpromazin beobachteten wir bei den erstgenannten Tieren krampfartige Rückwärtsbewegungen. Bei allen Tieren trat die Chlorpromazinwirkung- Sedierung, Katalepsie und fixierte Haltung - schnell ein.

2.4.3. Messung der Bewegungsaktivität nach L-2,4-Diaminobuttersäure

Wir registrierten die Bewegungsaktivität von 6 Tieren in den der Injektion folgenden 24-26 Stunden.

L-DABA steigerte die Bewegungsquantität um durchschnittlich 20 %/24 Std. Im Vergleich zu den Bewegungsimpulskurven von Kontrolltieren, die eine vom Tag-Nacht-Rhythmus abhängige Periodizität zeigten, waren die Verläufe nach L-DABA verändert. Es ließen sich zwei typische Verlaufsformen abgrenzen:

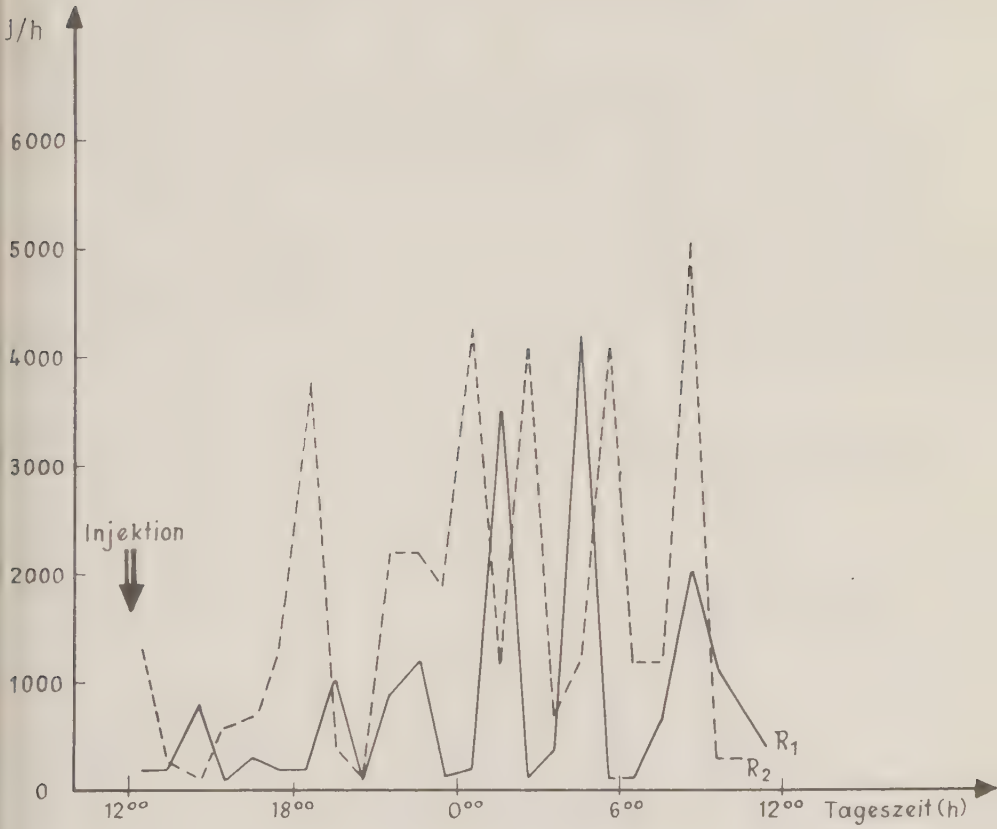
Tiere, die keine Krämpfe entwickelt hatten, zeigten eine andere Aktivitätsfolge als Tiere, bei denen wir Krämpfe beobachtet haben.

In Abb. 9 sind die Bewegungsimpulskurven von 2 Tieren ohne Krampfaktivität dargestellt.

Die Kurven zeigen nach einer Sedationsphase von etwa 6-8 Stunden periodische Impulsanstiege, die nicht den normalen Aktivitätsschwankungen entsprechen.

Die Bewegungsaktivität war bei beiden Tieren im Vergleich zum Kontrolltag (Tag vor der Injektion) um 11 % (R_1) bzw. um 35 % (R_2) erhöht.

Abb. 9: Bewegungsimpulskurven von Tieren ohne Krampfaktivität.



Ordinate: I/h

Abszisse: Tageszeit (h)

R₁ ————— I/24 h = 19000 Ø I/h = 800

R₂ - - - - - I/24 h = 42000 Ø I/h = 1800

In Abb. 10 sind die Bewegungsimpulskurven von Tieren dargestellt, die Krämpfe entwickelten.

In den ersten 16-18 Stunden zeigen die Tiere niedrige Bewegungsaktivitäten. Dabei liegt die Bewegungsaktivität pro Std. immer unter der ermittelten durchschnittlichen Aktivität.

Danach folgen Aktivitätsanstiege von 6000 bis max. 17900 I/Std.. Diese plötzlich einsetzenden Aktivitätsspitzen dauern bei zwei Tieren 1-2 Std., bei einem Tier über 4 Std. an.

Nach den Aktivitätsspitzen folgt ein rapider Aktivitätsabfall.

Die darauf folgenden Aktivitätsanstiege erreichen nicht mehr die Höhe der Spitzenaktivitäten. Gegenüber Kontrolltieren war die Bewegungsaktivität dieser Tiere pro 24 Std. um 30 % erhöht.

Abb. 10: Bewegungsimpulskurven von Tieren mit Krampfaktivität.

Ordinate: I/h

Abszisse: Tageszeit (h)

R_1 ————— 38000 I/24 h $\emptyset$ I/h = 1600

R_2 ----- 42000 I/24 h $\emptyset$ I/h = 1800

R_3 29000 I/24 h $\emptyset$ I/h = 1200

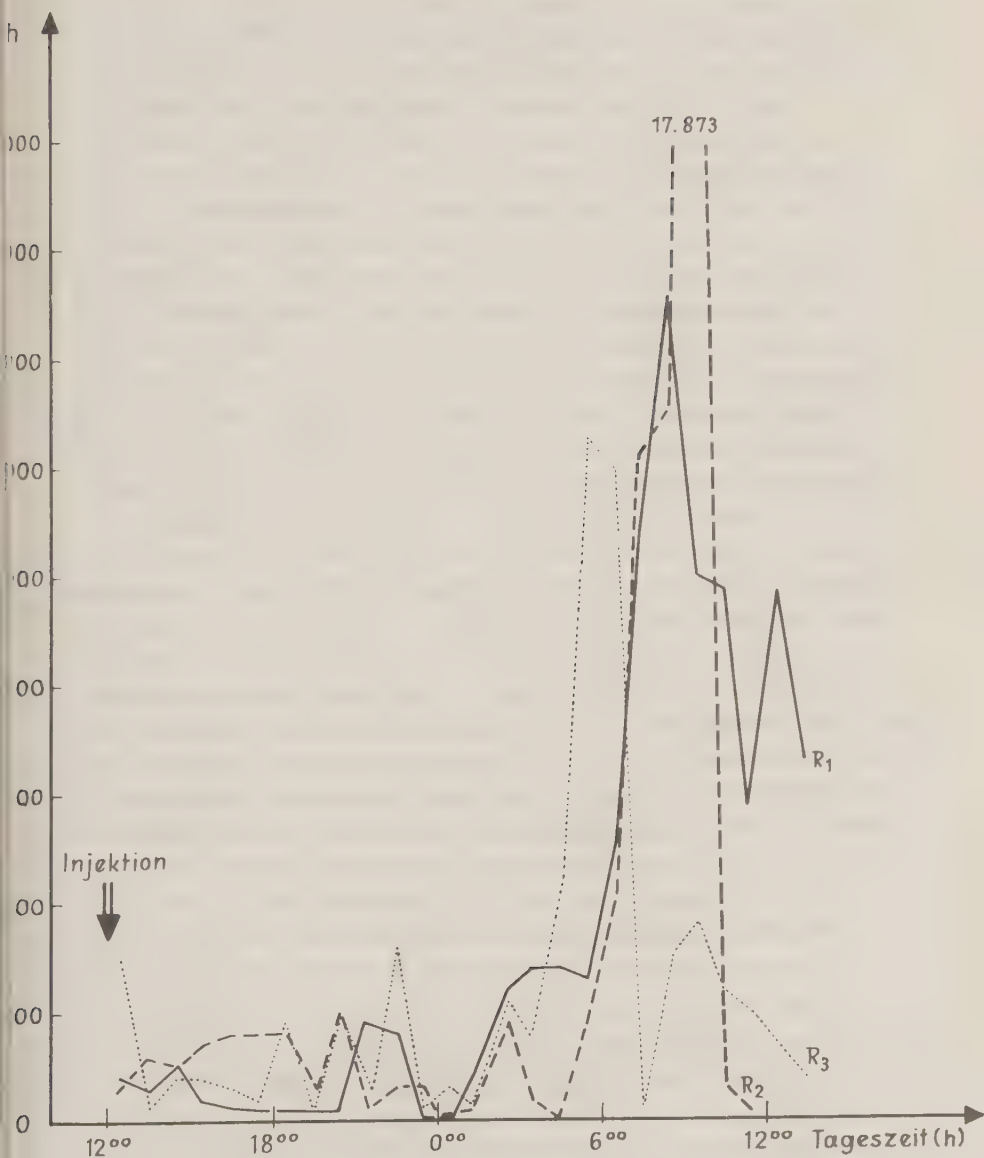


Abb. 10: Bewegungsimpulskurven von Tieren mit Krampfaktivität.

Die Bewegungsaktivitätsmessungen bestätigten unsere Beobachtungen in verschiedener Hinsicht:

Die beobachteten Reaktionsunterschiede der Tiere nach L-DABA waren auch am unterschiedlichen Verlauf der Bewegungsimpulskurven von Tieren mit und ohne Krampfaktivität erkennbar.

Bei Tieren mit Krampfaktivität waren die Bewegungsaktivitäten in den ersten 14-16 Std. nach der Injektion niedrig. Sie entsprachen der beobachteten Vorphase. Der rasche Aktivitätsanstieg nach der Vorphase deckte sich mit der Beobachtung eines kurzen Praestadiums mit plötzlich einsetzendem Krampfstadium.

Das Poststadium der Krämpfe war wiederum durch niedrigere Aktivitäten gekennzeichnet.

Wie erwähnt starben zwei Tiere 16-18 Std. nach der Applikation. Ihre Bewegungsimpulskurven zeigten bis zu diesem Zeitpunkt den typischen Verlauf von Tieren mit Krampfaktivität. Die zuletzt gemessenen Aktivitäten bis zu 10 000 I/Std. ließen vermuten, daß sie während der Krampfphase starben.

Bei Tieren ohne Krampfaktivität beobachteten wir periodische Aktivitätsschwankungen, die nicht den tagesperiodischen Impulsschwankungen von Kontrolltieren entsprachen. Es scheint hier neben der Erhöhung der Gesamtaktivität eine Rhythmusstörung des Bewegungsverhaltens zu bestehen, wie wir sie auch 26-28 Std. nach Gabe von CPZ beobachtet haben.

2.5. Beobachtung des Bewegungsverhaltens nach Gabe von Thiosemicarbazid

Wir injizierten drei weiblichen Ratten vom Stamm Wistar AF/Han. 45 mg/kg KG i.p. Thiosemicarbazid.

Kurz nach der Injektion waren die Tiere lebhaft, nach ca. 15 Minuten waren sie zeitweise sediert: Sie lagen flach ausgestreckt im Käfig. Auffällig waren nickende Kopfbewegungen und häufiges Putzen.

Nach der Sedationsphase bewegten sich die Tiere wieder lebhaft.

Etwa 40 Minuten nach der Injektion setzten plötzlich Krämpfe ein. Die Tiere bewegten sich hüpfend und springend vorwärts. Sie verloren zeitweise das Gleichgewicht und lagen dann gekrümmt und krampfend auf der Seite. Intensität und Art der Krämpfe waren unterschiedlich. Die Krampfaktivität erfaßte den gesamten Körper der Tiere. Eine starre Haltung der Extremitäten war nicht festzustellen.

Im Gegensatz zu den Krämpfen nach L-DABA beobachteten wir jetzt Krämpfe in Seitenlage, wobei alle Extremitäten oder nur die Hinterbeine krampften. Die Bewegungen waren dabei ausschlagend und strampelnd. Bei Krämpfen nur der hinteren Extremität wurden die Vorderbeine unter dem Bauch zusammengepreßt. Sehr heftigen Krämpfen von 5-10 Minuten Dauer folgten Ruhephasen, in denen die Tiere häufig auf der Seite liegenblieben.

Neben diesen Krämpfen beobachteten wir krampfartige Bewegungen nur der vorderen Extremitäten, des Kopfes und des Rumpfes. Sie glichen den stereotypen Bewegungsabläufen nach L-2,4-Diaminobuttersäure. Wir beobachteten z.B. schnelle, trommelnde Bewegungen der vorderen Extremitäten, abwechselndes krampfartiges Hochzucken nur einer vorderen Extremität in Verbindung mit Bewegungen des Kopfes nach oben. Bei der Bewegung des Kopfes nach oben öffnete sich der Mund, gleichzeitig wurden die Augen geschlossen. Anders als nach L-DABA war hier die hintere Extremität nicht so stark abgespreizt. Außerdem war die Dauer der Stereotypen, die zudem häufig in Vorwärtsbewegungen übergingen, kürzer. Die Tiere waren erregter und aggressiver als nach L-DABA. Sie verbißen sich ineinander und koteten häufig. Der Speichelfluß war verstärkt, das Fell gesträubt. Mund und Augen waren weit geöffnet und die Pfötchen meist gespreizt.

Die Tiere starben 75-105 Minuten nach der Thiosemicarbazid-Injektion. Sowohl das schnelle Einsetzen der Krämpfe als auch der Tod der Tiere nach so kurzer Zeit war vermutlich auf die extrem hohe Dosis zurückzuführen.

IV. DISKUSSION

1. Material und Methode

1.1. Material

Für unsere Versuche bevorzugten wir männliche Tiere, da zahlreiche Untersuchungen die Abhängigkeit der Monoaminoxydase vom Östruszyklus (NEFF ⁽⁵²⁾) bzw. vom Steroidhormonspiegel (OEPEN ⁽⁵⁴⁾ und SCHNEIDER ⁽⁶⁵⁾) festgestellt haben.

Um tagesrhythmische Einflüsse auf die MAO-Aktivität auszuschließen (ARKINDALE ⁽⁵⁾), wurden die Tiere immer zur gleichen Tageszeit getötet.

Die Betäubung durch Äthernarkose hat nach SCHNEIDER ⁽⁶⁵⁾ keinen Einfluß auf die Monoaminoxydase.

1.2. Methode

1.2.1. Biochemische Analysen

Die Bestimmung der Aktivität der MAO erfolgte nach einer von POPOV ⁽⁶³⁾ angegebenen und durch SCHNEIDER ⁽⁶⁵⁾ und andere Mitarbeiter unseres Labors überprüften Methode. Trotz guter Reproduzierbarkeit der Ergebnisse waren einige methodische Fehler, die sich vor allem aus der Dauer des Homogenisierens, dem Aufschütteln der Homogenate beim Pipettieren sowie aus dem Aufschütteln der Proben vor der Inkubation ergaben, nicht auszuschließen. Diese potentiellen Fehlerquellen wurden aber durch gleiche Behandlung aller Proben während sämtlicher Versuche relativiert.

Die Standardabweichungen vom Mittelwert, in Extinktionseinheiten angegeben, waren für alle Organe, außer Leber und Herz, etwa übereinstimmend und schwankten zwischen $\pm 0,02$ E - Einheiten und $\pm 0,06$ E - Einheiten.

Die Standardabweichungen für Herz und Leber betrugen $\pm 0,16$ E -

Einheiten bzw. $\pm 0,14$ E - Einheiten.

Die Standardabweichungen, in % des Mittelwertes des betreffenden Kontrollorgans angegeben, verhielten sich anders: Wir fanden für das Gehirn mit 5,8 % die niedrigsten Standardabweichungen - bei den anderen Organen, außer Milz und Hoden schwankten sie zwischen 12 % und 21 % (Nieren 12,6 %, Leber 15,4 %, Herz 19,2 %, Lunge 21,0 %).

Die höchsten Standardabweichungen wurden mit 44 % bzw. 55 % in Milz und Hoden gefunden, den Organen mit den niedrigsten MAO-Aktivitäten.

Da die Standardabweichungen für die verschiedenen Organe bei allen Versuchen im gleichen Bereich lagen, schien es uns vertretbar, bei der Betrachtung der Ergebnisse von den gefundenen Mittelwerten auszugehen. Signifikanzprüfungen wurden nach dem U-Test von MANN und WHITHNEY durchgeführt. Der Test gibt eine Signifikanzgrenze von 5 % an. Die Prüfung der Signifikanz erfolgte nur dann, wenn die Mittelwerte der Einzeltiere in den Versuchsgruppen deutliche Abweichungen vom Mittelwert der Kontrolltiere zeigten.

Die Kontrollwerte ermittelten wir an vollkommen unbehandelten Tieren sowie Tieren, die 1 Std. vor der Dekapitation 1 ml 0,9 % NaCl i.p. bekommen hatten.

Die gute Übereinstimmung beider Versuchsgruppen in den E-Werten ließ den Schluß zu, daß plasmaitotone Na-Cl-Lösung die MAO-Aktivität nicht beeinflusst. Wir haben daher unsere Injektionslösungen mit 0,9 % NaCl-Lösung hergestellt und nicht mit aqua dest., um zusätzliche osmotische Effekte auszuschließen.

1.2.2. Bewegungsanalysen

Die Analyse des Bewegungsverhaltens gründet sich nur teilweise auf reine Beobachtung, so zum Beispiel nach Gabe von KCl-Lösung. Die Änderungen des Bewegungsverhaltens nach Chlorpromazin wurden anhand eines Schemas beurteilt. Dabei konnten nur häufige Beobachtungen schematisiert werden. Durch einige standardisierte Prüfungen (z.B. Katalepsietest, Kletterversuch u.a.) haben wir versucht, unsere Beobachtungen zu objektivieren. Trotzdem konnten bei den Beobachtungen

sicherlich nicht alle Besonderheiten erfaßt und alle subjektiven Faktoren ausgeschlossen werden.

Durch Messung der Bewegungsaktivität bei Kontrolltieren nach Chlorpromazin und L-2,4-Diaminobuttersäure konnten wir weiterhin einige Beobachtungen hinsichtlich des Bewegungsverhaltens objektivieren. Unsere Beobachtungen von Sedations- und Aktivitätsphasen stimmen recht gut mit den Bewegungsimpulskurven überein. Exakte Messungen der Bewegungsaktivität waren jedoch nicht möglich. Zunächst erfolgte die Registrierung der Bewegungsimpulse bei mittlerer Empfindlichkeit des benutzten Activity-Meter. Dabei wurden nicht alle Bewegungen (z.B. leichtes Kopfnicken) registriert. Für genaue Messungen sind nach SCHNEIDER (65) vor allem konstante Bedingungen bezüglich Raumtemperatur und Luftfeuchtigkeit notwendig.

Auch Störeinflüsse durch Geräusche können vor allem bei Kontrolltieren ungewöhnliche Aktivitätsanstiege verursacht haben.

Durch Filmaufnahmen haben wir die Bewegungsstörungen nach L-DABA und Thiosemicarbazid dokumentiert. Die Analyse der krampfartigen Bewegungsstörungen stützt sich weitgehend auf diese Aufnahmen. Charakteristische Haltungsänderungen nach Chlorpromazin wurden durch Fotos festgehalten.

Das ungleiche methodische Vorgehen bei der Analyse des Bewegungsverhaltens resultiert aus den verschiedenen beobachteten Bewegungsphänomenen.

Haltungsänderungen, Katalepsie und Sedationseffekt nach CPZ konnten besser durch Beobachtung, standardisierte Tests und Fotografie erfaßt werden.

Die Analyse von krampfartigen Bewegungsabläufen nach L-DABA und Thiosemicarbazid erfolgte dagegen vorwiegend durch Filmaufnahmen, weil dieses Mittel besser als Fotografie oder unmittelbare Beobachtung eine Studie der Bewegungsabläufe ermöglichte.

2. Ergebnisse

Chlorpromazin rief bei allen Tieren Sedation und Katalepsie hervor. Diese beiden Effekte sind bereits 1957 von COURVOISIER und DUCROT ⁽²⁰⁾ beschrieben worden. Nach COURVOISIER entspricht die Katalepsie bei Tieren den grobmotorischen Akinesien beim Menschen.

Von HAASE ⁽³¹⁾ und anderen Autoren (CARLSSON ⁽¹⁴⁾, CHASE ⁽¹⁵⁾, COURVOISIER ⁽²⁰⁾, DEGKWITZ ⁽²²⁾) sind diese Bewegungsstörungen als Parkinsonoid gedeutet worden. Dieses Parkinsonoid wurde vor allem durch Blockade der Dopaminrezeptoren im Striatum erklärt (ANDÉN ⁽¹⁻³⁾, CARLSSON ⁽¹³⁾) und entspricht einem Dopaminmangelsyndrom, wie es für den Parkinsonismus anderer Genese nachgewiesen ist (BARBEAU ⁽⁷⁾, EHRINGER und HORNYKIEWICZ ⁽³⁵⁾).

Dopaminmangel allein erklärt jedoch weder die Hauptsymptome des Parkinsonismus (Akinesie, Rigidität, Tremor) noch die verschiedenen, durch Neuroleptica induzierten Bewegungsstörungen, wobei nach neueren Untersuchungen von dem zuerst beschriebenen Parkinsonoid, die Akathisie sowie akute und späte Dyskinesien mit spezifischen biochemischen und pathologisch-anatomischen Veränderungen abgegrenzt werden (CHASE ⁽¹⁵⁾, BUENO und HIMWICH ⁽¹²⁾, ELIE ⁽²⁴⁾, DEGKWITZ ⁽²²⁾, FAURBYE ⁽²⁶⁾).

Auch unsere Bewegungsanalyse läßt den Schluß zu, daß neben der Blockade der Dopaminrezeptoren im Striatum andere Faktoren von Bedeutung sind.

Vor Eintreten der Katalepsie beobachteten wir schnelle stereotype Bewegungsmuster, häufig Spreizung der Pfötchen und Nagebewegungen des Mundes.

Diese Beobachtungen scheinen dem Auftreten von Akathisie und Dyskinesien zu entsprechen. FAURBYE ⁽²⁶⁾ weist auf die Ähnlichkeit dieser Dyskinesien mit amphetamin-induzierten Stereotypen (z.B. Nagebewegungen) bei Ratten hin. Bekanntlich führt Amphetamin zur Erregung der striären Dopaminrezeptoren und ist durch Neuroleptica antagonisierbar (JANSSEN ⁽³⁷⁾), während jene Dyskinesien gerade durch Neuroleptica hervorgerufen werden. FAURBYE ⁽²⁶⁾ und CHASE ⁽¹⁵⁾

führen diese Dyskinesien auf die Interferenz der Neuroleptica mit Zellmembranfunktionen und respiratorischen Enzymen der Zelle zurück. DEGWITZ ⁽²²⁾ macht für diese Dyskinesien ein Zuviel an Dopamin am Rezeptor (ähnlich wie nach Amphetamin) verantwortlich. Nach DEGWITZ ⁽²²⁾ vermindern geringe Dosen von Neuroleptica die rückläufige Permeation der freien Amine in die präsynaptischen Depots, wodurch es kurzfristig zur Anreicherung von freien Aminen am Rezeptor kommt.

Hohe Dosen dagegen führen zu einer vollständigen Permeationshemmung der Transmittersubstanzen aus den Depots und damit zum Dopaminmangel am Rezeptor. Der Dopaminmangel am Rezeptor wird jedoch nicht nur durch Änderungen der Membranpermeabilität hervorgerufen, sondern beruht, wie viele Untersuchungen gezeigt haben (ANDÉN ⁽¹⁻³⁾, BARTHOLINI und PLETSCHER ⁽⁸⁾, CARLSSON ⁽¹³⁾, HORNYKIEWICZ ⁽³³⁾), überwiegend auf kompetitiver Blockade der Dopaminrezeptoren im Striatum. Die Kataklesie bei Tieren wird, wie bereits ausgeführt, durch diesen Mechanismus erklärt.

Im kataleptischen Stadium beobachteten wir bei unseren Tieren neben der von COURVOISIER ⁽²⁰⁾ beschriebenen Bewegungshemmung, der starren Körperhaltung und Passivität auch langsame, schwer auslösbare Bewegungen mit stereotypen Bewegungsmustern. Diese langsamen Bewegungen waren ähnlich den bei Parkinson-Kranken beobachteten Bradykinesien (FAURBYE ⁽²⁶⁾). Sie beruhen auf Dopaminmangel und sind z.B. durch L-Dopa zu bessern.

Unsere Beobachtungen von froschartigen Vorwärtssprüngen passen nicht recht in dieses Bild. Durch Dopaminmangel allein können auch Muskelzuckungen, "Aktivitätsschübe", Speichelfluß und Tremor - Beobachtungen vor allem in der 2. Std. und bei hohen Dosen ($0,16 \text{ m Mol/kg} = 50 \text{ mg/kg CPZ i.p.}$) - nicht erklärt werden. Diese Phänomene scheinen eher auf zusätzlicher cholinergischer Stimulation durch CPZ zu beruhen. Nach Untersuchungen von MAICKEL ⁽⁵¹⁾ bewirken höhere Dosen als $16 \text{ mg/kg CPZ i.p.}$ neben der adrenergen Blockade eine zu-

sätzliche cholinerge Stimulation durch Hemmung der Acetylcholinesterase. Als Zeichen cholinergers Stimulation sind nach MAICKEL⁽⁵¹⁾ vor allem Tremor und Speichelfluß zu werten.

Cholinerge Mechanismen sind auch für die Auslösung von Rigor und Tremor beim M. Parkinson (DEGKWITZ⁽²²⁾, FAURBYE⁽²⁶⁾, CARLSSON⁽¹³⁾) und beim Parkinsonoid nach Phenothiazinen nachgewiesen (BARTHOLINI und PLETSCHER⁽⁸⁾, ERNST⁽²⁵⁾, GORDON⁽³⁰⁾).

Mit CPZ wird über eine Blockade der Dopaminrezeptoren im Striatum kompensatorisch durch einen direkten feed-back-Mechanismus die endogene Dopaminsynthese im nigrostriären Trakt angeregt (ANDÉN⁽¹⁻³⁾, NYBÄCK und SEDVALL⁽⁵³⁾, MCKENZIE⁽⁵⁰⁾).

Dieser positive feed-back ist an einen intakten Nervenimpulsfluß gebunden (ANDÉN⁽²⁾).

Nach Untersuchungen von ERNST⁽²⁵⁾ und BARTHOLINI/PLETSCHER⁽⁸⁾ kann der feed-back aber auch über cholinerge Stimulation angeregt werden. Die so erhöhte Dopaminsynthese führt über einen beschleunigten Dopaminabbau zu einer Vermehrung von Homovanillinsäure im Striatum (DA PRADA und PLETSCHER⁽²¹⁾, BARTHOLINI und PLETSCHER⁽⁸⁾). Der Dopamin-gehalt bleibt dabei jedoch unbeeinflusst (HORNYKIEWICZ⁽³³⁾). Neben der spezifischen Blockade von cerebralen Dopaminrezeptoren sowie extracerebralen adrenergen und dopaminergen Rezeptoren (CARLSSON^(13 + 14)) führt Chlorpromazin unter anderem durch Interferenz mit Membranfunktionen zu Änderungen von Enzymaktivitäten (DEGKWITZ⁽²²⁾, FAURBYE⁽²⁶⁾, CHASE⁽¹⁵⁾ u.a.).

Nach Chlorpromazin war die Aktivität der Monoaminoxidase in den von uns untersuchten Organen - in vivo - nicht signifikant verändert.

Daß wir am Gesamthirn der Ratte keine Aktivitätsänderungen feststellen konnten, bedeutet nicht, daß in einzelnen Hirngebieten keine Effekte nachweisbar wären. Aber auch andere Untersucher (FÜHR⁽²⁸⁾, GEY und PLETSCHER⁽⁶⁰⁾, BESSON⁽⁹⁾)

konnten keine signifikanten Änderungen der MAO-Aktivität des Gehirns nach CPZ feststellen. PLETSCHER ⁽⁶¹⁾ fand bereits 1960, daß die MAO-Hemmung hochgradig sein muß (85 % - 100 %), um den Monoaminstoffwechsel des Gehirns zu beeinflussen. Man darf davon ausgehen, daß die Phenothiazine ihre hauptsächliche Wirkung auf den Monoaminstoffwechsel des Gehirns durch kompetitive Blockade der Dopaminrezeptoren im Striatum entfalten (CARLSSON ⁽¹³⁾).

Auch PAL ⁽⁵⁸⁾ kommt zu dem Schluß, daß Phenothiazine keine echten MAO-Hemmer sind. Er fand bei gleichzeitiger Gabe von Trifluoperazin (einem Phenothiazinabkömmling) i.p. und Serotonin-Keratinin-Sulfat oral 30 % weniger Ammoniakmetaboliten im Urin der so behandelten Tiere.

Dieser Effekt wird jedoch nur teilweise auf Hemmung der MAO zurückgeführt, da durch Phenothiazine nachweislich auch andere bedeutende desaminierende Enzyme gehemmt werden.

PAL ⁽⁵⁸⁾ und WOLLEMAN ⁽⁷⁴⁾ stellten fest, daß in vitro nachweisbare Änderungen von Enzymaktivitäten nach Chlorpromazin mit in vivo-Befunden nicht immer übereinstimmen.

Die unterschiedliche Reaktion des Enzyms in vitro und in vivo beruht sowohl auf der verschiedenen Empfindlichkeit der MAO-Isoenzyme gegenüber MAO-Hemmern, als auch auf Änderungen von Membransystemen durch diese Substanzen (COLLINS ⁽¹⁹⁾).

In vitro-Hemmungen der Monoaminoxidase durch CPZ wurden von CHAUNINA ⁽¹⁶⁾ und USDIN ⁽⁷¹⁾ nachgewiesen. Auch wir fanden bei in vitro-Versuchen mit Schweinehirnhomogenaten eine konzentrationsabhängige Enzymhemmung.

Eine Hemmung der MAO-Aktivität in vivo durch CPZ wurde von PAL ⁽⁵⁸⁾, VIKHLYAEV ⁽⁷²⁾ und BESSON ⁽⁹⁾ festgestellt.

VIKHLIAEV ⁽⁷²⁾ fand zwei Stunden nach Gabe von Phenothiazinen (darunter auch CPZ) in einer Dosis von 15 mg/kg KG i.p. eine substratabhängige Hemmung der MAO-Aktivität in Rattenlebermitochondrien von 40 %.

BESSON ⁽⁹⁾ fand bei Ratten nach Gabe von CPZ (Dosis 5 mg/kg KG i.p.) eine Erniedrigung der Enzymaktivität des Herzens

von 34 %. Geringere Hemmungen wurden in Gehirn und Intestinum gefunden. Auch von uns wurden Änderungen der MAO-Aktivität vor allem an Herz und Leber festgestellt. Da bei allen Versuchen mit CPZ gleichartige Veränderungen gemessen wurden, dürften diese Tendenzen doch von Bedeutung sein.

Wir fanden eine nicht dosisabhängige Abnahme der MAO-Aktivität der Leber zwischen 11 % und 32 %. Eine Signifikanz ergab sich bei der Dosis 0,09 m Mol/kg und einer VD von 1 Stunde.

Die MAO-Aktivität des Herzens war zwei Stunden nach der Applikation von CPZ (Dosis 0,09 m Mol/kg und 0,16 m Mol/kg KG i.p.) um 14 % erhöht. Nach einer Stunde fanden wir dagegen nur 5 % niedrigere Absolutwerte. Die Aktivitätsänderungen des Herzens waren nicht signifikant.

Unsere Befunde einer Erniedrigung der MAO-Enzymaktivität der Leber bestätigen die Untersuchungen von VIKHLYAEV ⁽⁷²⁾. Die von BESSON ⁽⁹⁾ festgestellte Hemmung der MAO-Aktivität des Herzens nach CPZ konnte von uns dagegen nicht bestätigt werden. Der widersprüchliche Befund könnte darauf beruhen, daß wir mit höheren Dosen arbeiteten.

Über den genauen Mechanismus der MAO-Aktivitätsänderungen nach CPZ können wir aufgrund unserer Untersuchungen keine Aussagen machen. Die dosisabhängige, stabilisierende oder labilisierende Membranwirksamkeit des CPZ dürfte jedoch in diesen Mechanismus einbezogen sein (FRIEDMANN ⁽²⁷⁾).

KOPPIKAR ⁽⁴⁴⁾ referiert, daß Chlorpromazin ein Flavin-Inhibitor ist. Es hat vor allem hemmende Wirkung auf lösliche und membrangebundene Enzyme der Atmungskette und der oxydativen Phosphorylierung. Lösliche Enzyme von Mitochondrien reagieren weniger empfindlich.

Daß die MAO zum großen Teil in der äußeren Mitochondrien-Membran lokalisiert ist, muß bei der Deutung unserer Befunde berücksichtigt werden; vielleicht aber auch, daß dieses Enzym als prosthetische Gruppe (Coenzym) ein Flavin benötigt. Das Verhalten der Tiere nach Gabe von 1 ml plasmaisotoner

KCl-Lösung war durch vermehrte Schreckhaftigkeit und Ängstlichkeit gekennzeichnet. Bei gleichzeitiger Gabe von 1 ml dieser KCl-Lösung und CPZ (Dosis 0,06 m Mol/kg KG i.p.) reduzierte sich die Schreckhaftigkeit, und die Tiere glitten in das für CPZ charakteristische Verhalten.

Im Vergleich zu Kontrolltieren war die MAO-Aktivität des Herzens 1 Std. nach Gabe von plasmatischer KCl-Lösung um 23 %, die der Lunge um 22 % erhöht. Die MAO-Aktivität der übrigen Organe war unverändert. Bei gleichzeitiger Gabe von KCl-Lösung und CPZ fanden wir normale MAO-Aktivitäten des Herzens.

Unsere Befunde zeigen, daß eine durch KCl hervorgerufene MAO-Aktivitätserhöhung des Herzens durch CPZ aufgehoben werden kann.

Die MAO-Aktivität der Leber, bei alleiniger KCl-Applikation unverändert, war bei gleichzeitiger Gabe von KCl und CPZ um 32 % erniedrigt. Die Aktivitätsabnahme war dabei um 21 % größer als nach alleiniger Gabe von 0,06 m Mol/kg KG CPZ.

Bei der Deutung dieser Befunde ist zu berücksichtigen, daß K^+ ein Ion ist, welches zu 98 % intrazellulär und nur zu 2 % extrazellulär lokalisiert ist (SIEGENTHALER ⁽⁶⁹⁾). Das Konzentrationsgefälle von K^+ zwischen Intra- und Extrazellulärraum steuert das Ruhepotential der Zellmembranen und somit die Erregbarkeit von Muskel und Nerv. Durch Gabe von 1 ml plasmatischer KCl-Lösung haben wir bei den Tieren wahrscheinlich eine Hyperkaliämie hervorgerufen.

Die Hyperkaliämie bewirkt eine Verkleinerung des Ruhepotentials und setzt die Erregbarkeit und Erregungsleitung des Herzmuskels herab (GANONG ⁽²⁹⁾).

Es scheint möglich, daß dadurch vermehrt Monoamine freigesetzt und auch zugleich oxydativ desaminiert werden (CLARKE ⁽¹⁸⁾).

Änderungen von Enzymaktivitäten können jedoch auch durch den bei Hyperkaliämie unter Energieverbrauch erfolgenden K^+ -Einstrom bedingt sein (SIEGENTHALER ⁽⁶⁹⁾).

Daß nach Gabe von CPZ und K^+ keine MAO-Aktivitätsänderung des Herzens beobachtet wurde, könnte möglicherweise auf den Einfluß des CPZ auf die Membranpermeabilität zurückzuführen sein (KOPPIKAR ⁽⁴⁴⁾, DARGEL ⁽²³⁾), wobei vielleicht auch die Hemmung der $Na^+-K^+-ATP-ase$ durch CPZ von Bedeutung ist (AKERA ⁽⁴⁾).

Im Zusammenhang mit den extrapyramidalen Bewegungsstörungen nach Neurolepticatherapie wurden vor allem die Transmittersubstanzen Dopamin und Acetylcholin untersucht. Untersuchungen der Gammaaminobuttersäure bestätigen aber, daß GABA ein weiterer, hemmender Transmitter im extrapyramidalen System ist (BRADLY ⁽¹⁰⁾, OKADA ⁽⁵⁵⁾, KIM ⁽⁴¹⁾, SHUTER ⁽⁶⁸⁾, KRNJEVIC und SCHWARTZ ⁽⁴⁵⁾).

SHUTER ⁽⁶⁸⁾, O'NEAL ⁽⁵⁷⁾ und CHEN ⁽¹⁷⁾ fanden nach Gabe von L-DABA erhöhte Konzentrationen von Gammaaminobuttersäure im Gehirn.

O'NEAL ⁽⁵⁷⁾ beobachtete 12-20 Stunden nach Gabe von L-DABA (Dosis 4,4 m Mol/kg KG i.p.) Tremor, Übererregbarkeit und Krämpfe bei Ratten. Die so von O'NEAL beschriebenen Änderungen des Bewegungsverhaltens haben wir genauer untersucht.

Von uns durchgeführte Messungen der Bewegungsaktivität ergaben bei allen Tieren eine Zunahme der Bewegungsquantität um durchschnittlich 20 %. Tiere, die nach L-DABA Krämpfe entwickelten (60 %), zeigten eine andere Verteilung der Bewegungsquantitäten als Tiere ohne Krampfaktivität. Die Änderungen des Bewegungsverhaltens von Tieren mit Krampfaktivität zeigten einen stadienhaften Verlauf. Vor Einsetzen der Krämpfe beobachteten wir bei zunehmender Erregung der Tiere u.a. Tremor, Speichelfluß, weitgeöffnete Augen und vermehrt stereotype, nickende Kopfbewegungen. Die Krämpfe selbst, die 16-20 Stunden nach der Injektion einsetzten, waren von unterschiedlicher Dauer und Intensität. Charakteristisch waren stereotype Bewegungen von Kopf, Rumpf und vorderer Extremität bei starrer Haltung der hinteren Extremität. Nach Abklingen langanhaltender Krämpfe beobachteten wir parkinsonähnliche Verhaltensanomalien.

Das Auftreten der beobachteten Krämpfe ist in gewisser Weise paradox: Nach Untersuchungen von SHUTER (68) müßte eine erhöhte Gammaaminobuttersäure-Konzentration eine Sedierung der Tiere fördern.

Die beobachteten Bewegungsanomalien nach L-DABA müssen daher andere Ursachen haben.

L-DABA führt in der verabreichten Dosis nach CHEN (17) und O' NEAL (57) durch Hemmung der Ornithincarbamyltransferase der Leber (Harnstoffzyklus) zu einer chronischen Ammoniakvergiftung mit einer zeitabhängigen Erhöhung von Glutamin und Gammaaminobuttersäure des Gehirns, die für die Bewegungsanomalien jedoch nur zum Teil verantwortlich ist. O'NEAL (57) fand bei histopathologischen Untersuchungen von Leber, Nieren und Gehirn, die 20 Stunden nach Gabe von L-DABA durchgeführt wurden, Zellverlust und Demyelinisierungen in allen Teilen des Hippocampus, die den strukturellen Veränderungen bei akuter Hypoxie ähnlich waren. In den anderen Organen wurden dagegen keine strukturellen Veränderungen gefunden. O'NEAL kommt zu dem Schluß, daß strukturelle Veränderungen nicht die Ursache der beobachteten Krämpfe sein können.

Die Hauptursache ist nach CHEN (17) die direkte Penetration von L-DABA ins Gehirn und seine Decarboxylierung zu Diaminopropan.

IVERSEN (36) hat nachgewiesen, daß L-DABA die Aufnahme von GABA in die Synaptosomen der Nervenendigungen hemmt. Eine dadurch veränderte Transmitterfunktion könnte eine weitere Erklärung für die nach L-DABA auftretenden Bewegungsstörungen sein.

Unsere Beobachtungen von Zeichen der Erregung, Hyperaktivität, Tremor und Speichelfluß sowie das nach Beendigung der Krämpfe beobachtete Parkinsonoid, könnten ein Hinweis darauf sein, daß die Bewegungsanomalien nach L-DABA auch durch Änderungen cholinergischer und dopaminergischer Transmitterfunktionen mitbedingt sein könnten.

Die nach L-DABA in der verabreichten Dosis signifikant er-

höhte Aktivität der Monoaminoxidase des Gehirns um 21 % spricht für eine Beeinflussung des Monoaminstoffwechsels. Über den Mechanismus können wir jedoch nur Vermutungen anstellen. Möglich wäre eine Hemmung der Wiederaufnahme von Dopamin in die Synaptosomen der Terminals mit gesteigertem Abbau des Transmitters durch die MAO - wie es z.B. für Reserpin nachgewiesen ist (CARLSSON ⁽¹³⁾). Diskutieren könnte man auch eine toxische Schädigung der Nervenzellperipherie und der Dopaminspeicher in den Terminals, die proximal zu einer Anhäufung von Transmittersubstanz und zu einem gesteigerten Dopaminmetabolismus führt.

Mit beiden Hypothesen könnte man einige Aspekte der beobachteten Bewegungsstörungen erklären. Zunächst käme es zu einem Dopaminüberschuß an den Rezeptoren. Dieser Dopaminüberschuß würde sich wie die von KLAVANS ⁽⁴³⁾ u.a. postulierte Hypersensibilität der Dopaminrezeptoren auswirken und zu choreiformen hyperkinetisch-hypotonen Bewegungsstörungen führen. Das nach Abklingen der Krämpfe beobachtete parkinsonoide Verhalten der Tiere wäre als Dopaminmangelsymptom durch Erschöpfung der Dopaminspeicher aufzufassen. Unsere Beobachtung von niedrigeren MAO-Aktivitäten bei länger als 2 Std. anhaltenden Krämpfen könnte im Zusammenhang mit dem dann beobachteten Parkinsonoid unsere Hypothese stützen. Neben der MAO-Aktivitätserhöhung des Gehirns von 21 % waren auch die MAO-Aktivitäten von Herz und Leber verändert. Signifikanzen im U-Test ergaben sich jedoch nicht.

Die MAO-Aktivität des Herzens war sowohl 16 als auch 30 Std. nach der Applikation um 12 % erniedrigt.

Die MAO-Aktivität der Leber war 16 Stunden nach der Applikation um 15 % erhöht, 30 Stunden nach der Applikation dagegen nur noch um 4 %.

Untersuchungen von O'NEAL ⁽⁵⁷⁾ ergaben, daß L-DABA zunächst in der Leber konzentriert wird und primär zu Störungen der Leberfunktion führt. Er fand 1,5 Std. nach i.p. Gabe von L-DABA (Dosis 4,4 m Mol/kg KG) fünffach höhere Konzentra-

tionen von freien basischen Aminosäuren in der Leber. 30 Std. nach Gabe war diese Erhöhung bei nur noch geringen Restmengen von L-DABA in der Leber rückläufig. Die von uns festgestellte abnehmende Tendenz der MAO-Aktivitätserhöhung der Leber könnte mit Folgen der primären Konzentrierung von L-DABA in der Leber in Zusammenhang stehen.

Im Hinblick auf die ebenfalls erhöhte MAO-Aktivität des Gehirns sowohl nach 16 als auch nach 30 Stunden ist interessant, daß die freien basischen Aminosäuren des Gehirns im Gegensatz zu denen der Leber zunächst unverändert waren. Nach 30 Stunden waren sie jedoch, bei nachweisbaren Mengen von L-DABA im Gehirn, signifikant erhöht (O'NEAL (57)).

Die sekundär nach einer Latenzzeit erfolgende Penetration von L-DABA ins Gehirn ruft nach 12-18 Stunden (O'NEAL (57) und CHEN (17)) bzw. nach 16-20 Stunden (eigener Befund) u.a. Krämpfe hervor. Dieser neurotoxische Effekt ist, wie bereits erwähnt (CHEN (17)), an das Vorhandensein von L-DABA im Gehirn gebunden. Er kann durch Tyroxin, das u.a. die Penetration von L-DABA ins Gehirn vermindert, verhindert werden (VIVANCO, 1966 zit.n. O'NEAL (57)).

D-DABA, das nach i.p. Applikation nicht ins Gehirn penetriert, führte weder zu einer Erhöhung der basischen Aminosäuren des Gehirns (z.B. GABA) noch zu neurotoxischen Symptomen (CHEN (17)).

Im Gegensatz zu L-DABA bewirkt Thiosemicarbazid eine Erniedrigung des Gehalts an Gammaaminobuttersäure des Gehirns (SEILER (67)).

Nach SEILER (67) ruft Thiosemicarbazid in einer Dosis von 35 mg/kg KG i.p. mit Sicherheit etwa 60-90 Minuten nach der Injektion Krämpfe hervor. Die von uns verabreichte Dosis 45 mg/kg KG i.p. löste bereits nach 40 Minuten Krämpfe aus.

Unter dem Aspekt, daß man bei der Chorea Huntington erniedrigte Konzentrationen von Gammaaminobuttersäure in den Stamm-

ganglien findet, (PERRY (59), McGEER (48)), haben wir diese Krämpfe untersucht.

Im Gegensatz zu den Bewegungsstörungen nach L-DABA beobachteten wir nach Thiosemicarbazid Bewegungsanomalien, die den ganzen Körper der Tiere erfaßten. Typisch waren Extremitäten-Krämpfe in Seitenlage. Wir beobachteten jedoch auch nickende Kopfbewegungen und stereotype Haltungsänderungen von Kopf, Rumpf und vorderer Extremität ähnlich wie nach L-DABA. Eine starre Gliederhaltung - etwa der hinteren Extremität - konnten wir nicht feststellen. Langsame Bewegungen wie im kataleptischen Stadium nach CPZ wurden nicht beobachtet. Auffällig war die Erregung und die Aggressivität der Tiere.

Die Zuordnung der vielfältigen Bewegungsanomalien nach Thiosemicarbazid zu Änderungen bestimmter Transmitterfunktionen fällt schwer. Unsere Untersuchungen machen jedenfalls deutlich, daß man bei der Erklärung extrapyramidaler Bewegungsanomalien nicht von einer isolierten Störung des Monoaminstoffwechsels ausgehen kann. Vor allem die Funktionen der Neurotransmitter Acetylcholin und Gammaaminobuttersäure verdienen differenzierte Beachtung.

V ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

Die Aktivität der Monoaminoxydase wurde nach einer von POPOV ⁽⁶³⁾ angegebenen Methode in Gehirn, Lunge, Herz, Leber, Nieren, Milz und Hoden von Kontrollratten sowie nach Gabe von isotoner KCl-Lösung, Chlorpromazin und L-2,4-Diaminobuttersäure bestimmt.

Die Kontrolle des Bewegungsverhaltens erfolgte durch Beobachtung, Bewegungsaktivitätsmessungen, Filmanalyse und Fotografie.

Isotone KCl-Lösung führte im Gegensatz zu isotoner NaCl-Lösung, die die MAO-Aktivität der untersuchten Organe nicht beeinflusste, zu einer nicht signifikanten Steigerung der MAO-Aktivität des Herzens um 23 %. Bei gleichzeitiger Gabe von isotoner KCl-Lösung und CPZ wurden dagegen normale MAO-Aktivitäten des Herzens gemessen. Die Erhöhung der MAO-Aktivität der Lunge nach KCl-Gabe um 22 % war im U-Test signifikant.

Nach Gabe von plasmaisotoner KCl-Lösung waren die Tiere schreckhaft und ängstlich. Nach zusätzlicher Gabe von CPZ reduzierte sich die Schreckhaftigkeit, und die Tiere glitten in das für CPZ charakteristische Verhalten.

Nach Chlorpromazin (Dosis 0,06, 0,09 und 0,16 m Mol/kg KG i.p.) beobachteten wir keine signifikanten Veränderungen der MAO-Aktivität der untersuchten Organe. Dies gilt vor allem für das Gesamthirn, Lunge, Milz und Hoden. Änderungstendenzen ergaben sich bei allen Versuchen mit CPZ an Leber, Herz und Nieren. Die MAO-Aktivität der Leber war um 11 % - 32 % erniedrigt. Die MAO-Aktivität des Herzens war bei zweistündiger und chronischer Applikation um 14 % bzw. 22 % erhöht, bei 1-stündiger Applikation dagegen um 5 % erniedrigt bei jüngeren und um 14 % erniedrigt bei älteren Tieren. Die MAO-Aktivität der Nieren war bei 2-stündiger und chronischer Applikation um 13 % erniedrigt.

Bemerkenswert: Die gleichen Änderungstendenzen traten auch dann auf, wenn Chlorpromazin zusammen mit KCl-Lösung oder L-DABA verabreicht wurde. Dabei wurden MAO-Aktivitätsänderungen, die nach alleiniger Applikation dieser Substanzen auftraten, aufgehoben, so daß MAO-Aktivitäten im Normbereich gemessen wurden.

Das Bewegungsverhalten der Tiere war nach Chlorpromazin immer in der gleichen Weise verändert. CPZ wirkte sedierend und kataleptisch. Die Tiere nahmen immer die gleiche charakteristische Körperhaltung ein, die durch breit abgespreizte hintere Extremitäten und nach vorne ausgestreckte vordere Extremitäten gekennzeichnet war. 50 % der Tiere tendierten dabei zu einer rechtsseitigen Körperlage. Die Bewegung war gehemmt. Im Stadium der Bewegungshemmung ließen sich bei 70 % der Tiere froschartige Vorwärtssprünge auslösen. Die Änderungen des Bewegungsverhaltens wurden den frühen Dyskinesien und dem Parkinsonoid des Menschen entsprechend gedeutet. Zusätzliche cholinerge Stimulation während des kataleptischen Stadiums war erkennbar. Die Bewegungsaktivität der Tiere war am 1. Tag nach der Injektion von CPZ um 80 % gehemmt. Am 2. Tag nach der Injektion erreichte die Bewegungsaktivität wieder 90 % des Ausgangswertes (Tag vor der Injektion = 100 %). Die Impulsverteilung war durch periodische Aktivitätsschwankungen gekennzeichnet. Sie entsprachen nicht den tagesperiodischen Aktivitätsschwankungen von Kontrolltieren. Wir stellen fest, daß trotz normalen Bewegungsverhaltens eine Rhythmusstörung der Bewegungsaktivität weiter besteht.

L-2,4-Diaminobuttersäure führte zu einer signifikanten Erhöhung der MAO-Aktivität des Gehirns um 21 %. Auffällig war, daß 16 Std. nach der Applikation bei allen Tieren höhere Enzymaktivitäten gemessen wurden. 30 Std. nach der Applikation war die Enzymaktivität zwar insgesamt signifikant erhöht, jedoch wurden bei Einzeltieren, die nach L-DABA zwischen 3 und 7

Stunden anhaltende Krämpfe entwickelt hatten, niedrigere Enzymwerte gefunden. Nicht signifikante Änderungen der MAO-Aktivität ergaben sich an Leber und Herz. Die MAO-Aktivität der Leber war nach 16 Std. um 15 % erhöht. Nach 30 Std. war diese Tendenz um 11 % rückläufig. Die MAO-Enzymaktivität des Herzens zeigte sowohl 16 als auch 30 Std. nach der Applikation eine abnehmende Tendenz von 12 %.

Die Änderung des Bewegungsverhaltens nach Gabe von L-DABA war sowohl individuell unterschiedlich als auch von der Applikationsdauer abhängig. Bei 60 % der Tiere traten Änderungen des Bewegungsverhaltens auf, die einen stadienhaften Verlauf zeigten.

15-19 Stunden nach der Injektion beobachteten wir charakteristische stereotype Bewegungsanomalien, die sich auf Kopf, Rumpf und vordere Extremität beschränkten, während die hintere Extremität eine starre Haltung einnahm, die der nach Chlorpromazin ähnelte.

Die Bewegungsaktivität aller Tiere war um 20 % pro 24 Std. gesteigert. Die Bewegungsaktivitätsfolgen waren im Vergleich zu Kontrolltieren verändert. Die Kurven von Tieren, die keine Krämpfe entwickelten, verliefen nach einer Sedationsphase von 5 Std. in atypischen, periodischen Aktivitätsschwankungen. Tiere, bei denen Krämpfe auftraten, zeigten nach niedrigen Bewegungsaktivitäten in den ersten 15 Stunden danach starke Aktivitätsanstiege mit einzelnen herausragenden Gipfeln.

Die nach Thiosemicarbazid beobachteten Krämpfe traten bereits 40 Minuten nach der Injektion ein. Die Bewegungsanomalien waren variabel. Wir beobachteten sowohl ähnliche stereotype Bewegungsanomalien wie nach L-DABA als auch Krämpfe in Seitenlage mit ausschlagenden, krampfartigen Bewegungen aller oder nur der hinteren Extremitäten. Eine starre Haltungsänderung der hinteren Extremität wie nach L-DABA und CPZ konnten wir nicht beobachten. Auffällig war die Erregung und die Aggressivität der Tiere. Die Krampfdauer war nur kurz und endete mit dem Tod der Tiere 75-105 Minuten

nach der Injektion.

Unsere Befunde bestätigen, daß normales Bewegungsverhalten an ein funktionelles Gleichgewicht der Neurotransmitter gebunden ist. Störungen dieses Gleichgewichts werden sowohl durch CPZ als auch durch L-DABA und Thiosemicarbazid bewirkt. Die verschiedenen Änderungen des Bewegungsverhaltens weisen auf unterschiedliche Störungen dieses Gleichgewichtes hin.

Die Aktivität der MAO änderte sich in den untersuchten Organen unterschiedlich. Von den Änderungen waren meist Leber und Herz betroffen. Membranpermeabilitätsänderungen können - wie nach Gabe von isotoner KCl-Lösung beobachtet - die MAO-Aktivität (z.B. des Herzens und der Lunge) beeinflussen.

VI LITERATUR

1. ANDÉN, N.E.:
Effect of Reserpine and other drugs on the Monoamine Metabolism with special reference to the CNS
Ann. Med. exp. Fenn 46: 361-366 (1968)
2. ANDÉN, N.E., CORRODI, H.:
Importance of Nervous impulse flow for the Neuroleptic induced increase in amine turnover in central dopamin neurons
Europ. J. of Pharmacol. 15: 193-199 (1971)
3. ANDÉN, N.E. et al.:
Rezeptor activity and turnover of dopamine and noradrenaline after Neuroleptics
Europ. J. of Pharmacol. 11: 303-314 (1970)
4. AKERA, T.:
Effects of Chlorpromazine free Radical on brain Microsomal Enzymes
Biochem. Pharmacol. 21: 1403-1411 (1972)
5. ARKINDALE, M.O.:
Monoamine - inhibitors, Sleep and Mood
Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 29: 47-56 (1970)
6. BAK:
Amantadin actions on ACh and Gaba in Striatum and Substantia nigra of rat in relation to behavioral changes
J. Neural. Transm. 33: 45-61 (1972)
7. BARBEAU, A.:
Effect of phenothiazines on dopamin metabolism and biochemistry of Parkinson's Disease
Agressologie 9: 195-200 (1968)

8. BARTHOLINI, G. und PLETSCHER, A.:
Drugs Affecting Monoamines in the Basal Ganglia
Adv. Biochem. Psychopharmacol. 6: 135-148 (1972)
9. BESSON, S., PAYENDAH, R.:
Variations de l'activité de la monoamin oxydase (MAO)
dans les tissus de rat sous l'influence de l'iproniazide
et de la transcypromine
Compt. Rend. Soc. Biol. 163: 1678-1679 (1969)
10. BRADLY, P.B.:
Neuronal Basis for the central Action of CPZ
Nature (Lond.) 24: 1425-1427 (1966)
11. BRUYN, G.W.:
Huntington's Chorea: Historical, clinical and laboratory
Synopsis
Handbook of Clinical Neurology vol. 6: Diseases of Basal
Ganglia p. 295 (1968)
12. BUENO, J.R., HIMWICH, H.E.:
Psychotropic Drugs used in the Management of Schizophrenia
Int. J. Neurol. 6: 77-93 (1967)
13. CARLSSON, A.:
Basic Actions of Psychoactive Drugs
Int. J. Neurol. 6: 27-45 (1967)
14. CARLSSON, A.:
Zur Frage der Wirkungsweise einiger Psychophamaka
Psychiatr. Neurol. (Basel) 140: 220-222 (1960)
15. CHASE, T.N.:
Drug induced extrapyramidal disorders
Res. Publ. Assoc. Nerv. Ment. Dis. 50: 448-471 (1972)

16. CHAUNINA, R.H., LAPIN, I.P.:
Effect of Imipramine on cat brain MAO-activity
Vopr. Med. Khim. 9: 184-188 (1963)
17. CHEN CHUNG HO:
Variation of Neurotoxicity of L- and D-2,4-Diaminobutyric Acid
with route of administration
Toxicol. Appl. Pharmacol. 23: 334-338 (1972)
18. CLARKE, D.E., SAMPATH, S.S.:
Studies on the functional role of intraneuronal monoamine
oxidase
J. pharmacol. exp. ther. 187: 539-549 (1973)
19. COLLINS, G.:
Multiple forms of MAO: Comparison of in vitro and in
vivo inhibition patterns
Biochem. Pharmacol. 21: 1995-1998 (1972)
20. COURVOISIER, S., DUCROT, R. et JULOU, L.:
Nouveaux Aspects expérimentaux de l'activité centrale des
Dérivés de la phénothiazine
Psychotropic drugs (Amsterdam, New York, Princeton),
p. 373-391 (1957)
21. DA PRADA, M., PLETSCHER, A.:
On the mechanism of chlorpromazine - induced changes
of cerebral homovanillic acid levels
J. Pharm. Pharmacol. 18: 628-630 (1966)
22. DEGWITZ, R.:
L-Dopa Behandlung des Parkinson-Syndroms und Wirkungs-
weise der Neuroleptika
Med. Klin. 64: 1451-1457 (1969)
23. DARGEL, R.:
Einfluß von Phenothiazinen auf den mitochondrialen
 K^+ -Transport
Acta biol. med. germ. 29: 811-822 (1972)

24. ELIE, R., GAGNON, M.A.:
The extrapyramidal Neuroleptic-Syndrom: Description
and Measurement
Curr. Ther. Res. 15: 427-440 (1973)
25. ERNST, A.M.:
The role of biogenic amines in the extrapyramidal system
Acta Physiol. Pharmacol. Neerl. 15: 141-154 (1969)
26. FAURBYE, A.:
The Structural and Biochemical Basis of Movement Disorders
in Treatment with Neuroleptic Drugs and in Extrapyramidal
Diseases
Comprehensive Psychiatry 11: 205-225 (1970)
27. FRIEDMAN, J., LAUFER, A., DAVIES, A.M.:
Studies on Lysosomes in rat heart cell cultures. I. The
effect of Lysosomal labilizers
Brit. J. Exp. Path. 50: 213-218 (1969)
28. FÜHR, J.:
Bemerkungen zum Wirkungsmechanismus der Psychopharmaka
Psychiat. Neurol. (Basel) 140: 223-224 (1960)
29. GANONG, W.P.:
Medizinische Physiologie
Springer-Verlag: S. 36, S. 516, Berlin-Heidelberg-New
York (1971)
30. GORDON:
Drugs and motor functions
Dev. Med. Child Neurol. 13: 384-386 (1971)
31. HAASE, H.J.:
Möglichkeiten und Grenzen der Psychopharmaka-Therapie
mit Tranquilizern und Neuroleptika.
Deut. med. Wochenschrift 88: 505-515 (1963)

32. HAASE, H.J.:
Über Vorkommen und Deutung des psychomotorischen Parkinsonsyndroms bei Megaphen Dauerbehandlung.
Nervenarzt 25: 486-492 (1954)
33. HORNYKIEWICZ, O.:
Pharmacology and Pathophysiology of dopaminergic neurons.
Adv. Cytopharmacol. 1: 369-377 (1971)
34. HORNYKIEWICZ, O.:
Zur Frage des Verlaufs dopaminerger Neurone im Gehirn des Menschen.
Wiener klin. Wochenschrift 76: 834-835 (1964)
35. HORNYKIEWICZ, O. und EHRINGER, H.:
Verteilung von Noradrenalin und Dopamin im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des Extrapyramidalen Systems.
Klin. Wochenschrift 38: 1236-1239 (1960)
36. IVERSEN, L., JONSTON, G.:
GABA uptake in rat central nervous system: Comparison of uptake in slices and homogenates and the effects of some inhibitors.
J. Neurochem. 18: 1939-1950 (1971)
37. JANSSEN, P.A.:
It is possible to predict the clinical Effects of Neuroleptic Drugs (Major Tranquillizers) from Animal Data?
Part 1: "Neuroleptic activity spectra" for rats
Drug Res. 15: 104-117 (1965)
38. KAR, P.P.:
Possible role of γ - aminobutyric acid in paxoxon induced convulsions
J. Pharm. Pharmac. 24: 996-997 (1972)

39. KARLSON, P.:
Kurzes Lehrbuch der Biochemie
Stuttgart 1970 (Georg Thieme Verlag)
40. KIM, J.S.:
Effects of 6-hydroxydopamine on acetylcholine and GABA
metabolism in rat striatum.
Brain Res. 55: 472-475 (1973)
41. KIM, J.S., BAK, J., OKADA, Y.:
Role of - GABA in the extrapyramidal motor system:
2. Some evidence for the Existence of a Type of GABA-rich
strio-nigral-Neurons.
Exp. Brain Res. 14: 95-104 (1971)
42. KLAVANS, H.L.:
A Pharmacologic Analysis of Huntington's Chorea.
Europ. Neurol. 4: 148-163 (1970)
43. KLAVANS, H.L., RUBOVITS, R.:
Central cholinergic-anticholinergic antagonism in Hunting-
ton's Chorea.
Neurology (Minneapolis) 22: 107-116 (1972)
44. KOPPIKAR, S.V., FATTERPAKER, P.:
Chlorpromazine induced contraction of rat liver mitochondria.
Ind. J. Biochem. 6: 190-193 (1969)
45. KRNJEVIĆ, K., SCHWARTZ, S.:
Is γ -aminobutyric acid an inhibitory Transmitter?
Nature (Lond.) 211: 1372-1374 (1966)
46. LADER, M.H.:
Drug induced extrapyramidal Syndromes.
J. Roy. Coll. Phycns. Lond. 5: 87-98 (1970)

47. LEHMANN, H.E.:
Ein hemmendes Mittel zur Kontrolle und Behandlung
psychomotorischer Erregungszustände (Megaphen).
Nervenarzt 25: 322-330 (1954)
48. McGEER, P.L., McGEER, E.G., FIBIGER, H.C.:
Cholinacetylase and glutamic acid decarboxylase in
Huntington's Chorea.
Neurology (Minneapolis) 23: 912-917 (1973)
49. McMENEMEY, W.H.:
Huntington's Chorea
In: GREENFIELD, H.G., McMENEMEY, W.H. et al. (Editors),
Neuropathology, Arnold London 1958, p. 504
50. MCKENZIE, G.M., GORDON, R.J. and VIK, K.:
Some biochemical and behavioural correlates of a possible
animal model of human hyperkinetic syndromes.
Brain Res. 47: 439-456 (1972)
51. MAICKEL, R.P.:
Diverse central effects of chlorpromazine.
Int. J. Neuropharmacol. 7: 23-27 (1968)
52. NEFF, H.N., GORIDIS, C.:
Neuronal Monoamine Oxidase: Specific Enzyme Types and
their rates of formation.
Adv. Biochem. Psychopharmac. 5: 307-323 (1972)
53. NYBÄCK, H., SEDVALL, G.:
Regional accumulation of catecholamines formed from
Tyrosine - ^{14}C in rat brain: Effect of CPZ
Europ. J. of Pharmacol. 5: 245-252 (1969)
54. OEPEN, H.:
mündliche Mitteilungen

55. OKADA, Y.:

Role of - GABA in the extrapyramidal Motor System:

1. Regional Distribution of GABA in Rabbit, Rat, Guinea Pig and Baboon CNS.

Exp. Brain Res. 13: 514-518 (1971)

56. OKADA, Y.:

Uptake and release of Gaba in slices of substantia nigra of rat.

Brain Res. 49: 214-217 (1973)

57. O'NEAL, R.M.:

The neurotoxicity of L-2,4-diaminobutyric acid.

Biochem. J. 106: 699-706 (1968)

58. PAL, B., GHOSH, I.J.:

Phenothiazine Tranquillizers: Effect on in vivo Monoamine Oxidase Activity in Rats.

Ind. J. Biochem. Biophys. 6: 42-43 (1969)

59. PERRY, TL., HANSEN, S., KLOSTER, M.:

Huntington's Chorea:

Deficiency of γ -Aminobutyric acid in brain.

N. Engl. J. Med. (Massachusetts) 288: 337-342 (1973)

60. PLETSCHER, A., GEY, F.K.:

Accumulation of Exogenous Monoamines in Brain in vivo and its alteration by Drugs.

Medical Research Department F. Hoffmann La-Roche and Co (Ltd. Basel, Switzerland)

61. PLETSCHER, A., GEY, F.K.:

Zur Biochemie der Pharmaka welche den Monoaminstoffwechsel im Gehirn beeinflussen.

Psychiat. Neurol. (Basel) 140: 165-174 (1960)

62. POECK, K.:
Neurologie
Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte.
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York, 1972, S. 97-109
63. POPOV, N., RÖSLER, V.:
Eine empfindliche Methode zur Bestimmung der Monoaminoxidase-Aktivität im Gewebe durch Aldehyd-Semicarbazon-Messung.
Acta biol. med. germ. 26: 239-245 (1971)
64. SCHABER, C.D.:
Über die Altersabhängigkeit der Monoaminoxidase-Aktivität in einigen Organen der Ratte.
Med. Diss. Marburg 1974.
65. SCHNEIDER, G.:
Mündliche Mitteilungen
66. SCHRÖDER, F.:
Monoaminoxidase-Aktivitätsbestimmungen in Rattenhirnhomogenaten und in Mitochondrien - Fraktionen von Ratten- und Schweinegehirnen, sowie Untersuchungen über die Wirkungen von Steroidhormonen auf die Enzymaktivität.
Inaugural - Diss. Marburg 1973.
67. SEILER, N., KNOEDGEN, B.:
Die Umwandlung von Glutaminsäure, Putrescin und Ornithin in die γ -Aminobuttersäure im Gehirn.
Hoppe Seilers Z. Physiol. Chem. 352: 97-105 (1971)
68. SHUTER, R.E., ROBINS, E.:
Elevation of brain GABA in the mouse by 1-2,4-Diaminobutyric Acid.
Arch. Neurol. 30: p. 417 (1974)

69. SIEGENTHALER, W.:
Klinische Pathophysiologie
Georg Thieme Verlag, 2. Aufl.: 207-208, Stuttgart (1973)
70. SNYDER, S.H., TAYLOR, K.M. et al.:
The role of brain dopamine in Behavioural regulation and
the Actions of psychotropic drugs.
Am J. Psychiat. 127: 117-125 (1970)
71. USDIN, E. and USDIN, V.:
Effects of psychotropic compounds on enzyme systems:
II in vitro inhibition of MAO.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 108: 461-463 (1961)
72. VIKHLYAEV, J., GORKIN, Z.:
On the Effect of chloroacizine on the Activity of
Mitochondrial MAO.
Vopr. Med. Khim 10: 520-526 (1964)
73. WEINER, W.J., KLAWANS, H.L.:
Lingual - facial - buccal movements in the elderly:
I Pathophysiology and Treatment.
J. Am. Geriatr. Soc. 21: 314-317 (1973)
74. WOLLEMAN, M.:
Changes of dehydrogenase activities injecting different
drugs in vivo.
Agressologie 8: 542-549 (1967)

VII BILDANHANG

Bilderfolge nach Gabe von Chlorpromazin 0-30 Minuten nach der Injektion.



Bild 1:

ca. 1-2 Minuten nach der Injektion von Chlorpromazin.

Die Ratte kauert sich leicht zusammen. Die Pfötchen, sowohl Vorder- als auch Hinterpfötchen, sind gespreizt. Die Extremitäten befinden sich direkt am Rumpf.

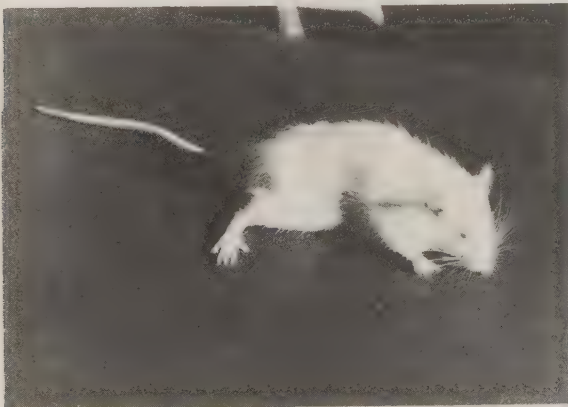


Bild 2:

Entwicklung der fixierten Haltung.

Die hinteren Extremitäten befinden sich nicht mehr am Rumpf, sondern werden jetzt vom Körper abgespreizt. Die kauernde Haltung geht in eine Streckung über. Die Pfötchen sind noch immer gespreizt, die Augen halb geschlossen.



Bild 3:

Katalepsieprüfung ca. 5 Minuten nach der Injektion. Das rechte Bein der Ratte wurde auf einen 5 cm hohen Holzklotz gelegt. Der Test war positiv, wenn das Tier das Bein nicht innerhalb von 15 Sekunden zurückzog. Der Test ist hier noch nicht eindeutig positiv. Man erkennt: die Pfötchen sind immer noch gespreizt.



Bild 4:

10 Minuten nach der Injektion. Die Katalepsieprüfung ist eindeutig positiv. Das Tier verharrt in der ihm aufgezwungenen Haltung. Die Spreizung der Pfötchen ist rückläufig.



Bild 5:

Die Ratte hat jetzt eine der beiden charakteristischen Haltungsvariationen eingenommen: sie liegt flach ausgestreckt am Boden. Die hinteren Extremitäten sind vom Körper abgespreizt, die vorderen nach vorne ausgestreckt. Die Pfötchen sind nicht mehr gespreizt.



Bild 6:

Das Bild zeigt den Versuch einer Bewegungsprovokation. Das Tier bewegt die Extremitäten in der fixierten Gliederstellung. Die Aufnahme zeigt eine langsam kriechende Vorwärtsbewegung.



Bild 7:

Die Ratte hat die zweite charakteristische Haltungsvariation eingenommen.

Der Körper ist gekrümmt und zur rechten Seite hin verlagert. Das linke Bein liegt nach vorne ausgestreckt unter dem Kopf. Das rechte Bein ist nach vorne seitlich abgespreizt. Die Stellung der hinteren Extremitäten entspricht der ersten Haltungsvariation. Die Pfötchen sind nicht gespreizt, die Augen sind halb geschlossen.



Bild 8:

25-30 Minuten nach der Injektion.

Die Katalepsieprüfung ist immer noch positiv. Das Tier verharrt in der ihm aufgezwungenen Haltung. Im Vergleich zu Bild 4 sind jetzt die Augen mehr geschlossen.

Herrn Professor Dr. Oepen danke ich
für die Stellung des Themas und für
die Hinweise und Ratschläge bei der
Abfassung der Arbeit.

Herrn Dr. G. Schneider danke ich für
die Hilfe und Ratschläge bei der Durch-
führung der Versuche.

Frau Professor Dr. Buchholz und Frau
Wahl danke ich für die freundliche Un-
terstützung bei den Aktivitätsmessungen.

Mein Dank gilt außerdem Frau S. Urlaub
für technische Hilfen im Labor und Herrn
Ernst Sobotta für das Zeichnen der Gra-
phiken.

L E B E N S L A U F

Am 12.9.1950 wurde ich als Tochter des Landwirts Heinrich Stalb und seiner Ehefrau Anna in Gemünden-Grüsen, Kreis Waldeck-Frankenberg geboren.

Von 1957 - 1961 besuchte ich die Volksschule in Gemünden-Grüsen, von 1961 - 1964 die Mittelschule in Gemünden (Wohra) und von 1964 - 1969 das Gymnasium Edertalschule in Frankenberg, wo ich am 1.7.1969 die Reifeprüfung bestand.

Im April 1970 nahm ich das Studium der Medizin an der Philipps-Universität in Marburg auf.

1971 legte ich das Vorphysikum, 1973 das Physikum ab.

Das Staatsexamen bestand ich am 27.8.1976.

Von Oktober 1976 - Februar 1977 war ich als Medizinalassistentin in der Medizinischen-Poliklinik Marburg beschäftigt; seit März 1977 Tätigkeit als Medizinalassistentin in der Chirurgischen Klinik Marburg.

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die
Damen und Herren Professoren und Dozenten:

AMON, AURICH, BOMMER, BRAASCH, BUCHHOLZ, CASTEN-
HOLZ, DAUME, DEHNICKE, DIMROTH, DITTRICH, DOM-
BROWSKI, DORER, EXNER, FRIEDRICH, GANZ, GOLEN-
HOFEN, GRAUL, HABERICH, HAMELMANN, HARDEWIG,
HENSEL, HERING, HEB, HILDEBRAND, HIGERMANN,
HORT, HUCH, JACOB, JOSEF, KAFFARNIK, KALBFLEISCH,
KARLSON, KLAUS, KLEIN, KLEINSASSER, KOECKE, KO-
RANSKY, LAUER, LINNEWEL, MAROSKE, MARTINI, MASSE-
RAT, NESSWETHA, NULTSCH, OEPEN, PETRY, POTS,
REMSCHMIDT, RICHTER, RIECKEN, RODECK, ROHEN,
SCHAUMLÖFFEL, SCHLEYER, SCHIFF, SCHMIDT, SCHMITZ-
MOORMANN, SEIDEL, SIEGERT, STRAUB, WALCHER,
WEHRMEYER, WELGE-LÜSSEN, WENDT, WESEMANN, WILLEN-
BOCKEL.

